BIBLIOTHEEK
LEESMUSEUM
AMSTERDAM
AFD. Ink
№ 5121

5121

NISCHE EN EXPERIMENTEELE ONDERZOEKINGEN OVER UROBILINE EN UROBILINURIE.

THESIS . AMSTERDAM 1918

F. A. STEENSMA.

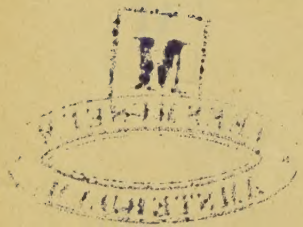
M
LEESMUSEUM
AMSTERDAM

5121

M

KLINISCHE EN EXPERIMENTEELE ONDERZOEKINGEN OVER UROBILINE EN UROBILINURIE

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



KLINISCHE EN EXPERIMENTEELE ONDERZOEKINGEN OVER UROBILINE EN UROBILINURIE.

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS DR. LODEWIJK BOLK, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP MAANDAG 21 JANUARI 1918, DES NAMIDDAGS TE $4^1/_2$ UUR DOOR FREDERIK ALARDUS STEENSMA, GEBOREN TE BREDA.

A. OOSTHOEK — 1918 — UTRECHT

M

AAN MIJNE VROUW
EN MIJNE KINDEREN.

Het is thans bijna vijftien jaar geleden, dat ik als leerling de Universiteit van Amsterdam verliet; als assistent bleef ik nog vijf jaar aan haar verbonden. Gedurende dien tijd heb ik van U, hooggeachte Ruitinga, veel geleerd en ook veel steun ondervonden. Wees overtuigd, dat ik nog dikwijls terugdenk aan de aangename jaren als assistent op Uw laboratorium doorgebracht. Hier past mij nog een woord van dank voor de welwillendheid, waarmede gij mijn verzoek om mijn Promotor te willen zijn, hebt aanvaard.

De „wet Limburg", die voor mij de mogelijkheid opent den graad van doctor te verkrijgen, geeft mij daarvoor tevens gelegenheid den hoogleeraren en lectoren der philosophische en medische faculteit, die mijn leermeesters waren, openlijk mijn dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van hen ontving.

INHOUD.

Blz.

Inleiding.

HOOFDSTUK I.

Korte schets van de stand van het urobilinevraagstuk in 1913 1

HOOFDSTUK II.

Eigenschappen van urobiline 20

HOOFDSTUK III.

Reacties op urobiline. 30

HOOFDSTUK IV.

Voorkomen en ontstaan van urobiline. 49

HOOFDSTUK V.

Onschuldige urobilinurieën 59

HOOFDSTUK VI.

Urobilinurie bij ziekten 74

HOOFDSTUK VII.

Verklaring en klinische beteekenis der urobilinurie 93

TER INLEIDING.

In dit proefschrift heb ik mijn verschillende onderzoekingen over urobiline en urobilinurie samengevat. De uitkomsten van enkele dezer onderzoekingen werden reeds vroeger elders gepubliceerd; veel echter van hetgeen hier wordt aangeboden, is nieuw.

Historische overzichten van het urobiline-vraagstuk zijn dikwijls geschreven; het leek mij daarom voldoende uit het verleden slechts datgene aan te stippen, wat tot goed begrip van het heden noodig is. Het is in de eerste plaats mijn bedoeling geweest de klinische waarde, die het symptoom urobilinurie kan hebben, duidelijk te doen uitkomen. Opzettelijk gaf ik in het eerste hoofdstuk een schets van het urobilinevraagstuk, zooals ik dat zag in 1913. Verschillende nieuwe feiten door mij na dien tijd gevonden, zullen aanleiding moeten geven tot een eenigszins andere beoordeeling der urobilinurie. Het laatste hoofdstuk bevat de gewijzigde opvatting in verband met de nieuwere gegevens.

HOOFDSTUK I.

KORTE SCHETS VAN DEN STAND VAN HET UROBILINE-VRAAGSTUK IN 1913.

Op zeer eenvoudige wijze kan men het voorkomen van een eigenaardige stof in de faeces van normale menschen aantoonen. Men wrijft daartoe in een mortiertje een weinig versche ontlasting met een troebele vloeistof, die bestaat uit alcohol en een overmaat van zinkacetaat. Vervolgens wordt gefiltreerd. Men verkrijgt dan als regel een helder licht geel gekleurde vloeistof, die bezien bij opvallend licht tegen een donkeren, liefst zwarten achtergrond, zwak aangeduid, een mooi lichtverschijnsel vertoont nl. een lichtgroene fluorescentie. Voegt men aan de vloeistof een druppel jodiumtinctuur toe, dan verandert bijna onmiddellijk haar uiterlijk; een mooi groen licht wordt door de vloeistof teruggekaatst, bij doorvallend licht blijkt, dat zij rose gekleurd is. Deze rose kleur is nog veel duidelijker waarneembaar, wanneer men de vloeistof over een wit voorwerp b.v. een bord schenkt. Als uitkomst der proef verkrijgt men dus een oplosbaar rose gekleurd product, dat de eigenschap heeft duidelijk te fluoresceeren. De stof waaruit dit product is ontstaan komt niet alleen in ontlasting voor: ook in urine kan men haar aantoonen. De proef wordt met dezelfde scheikundige hulpmiddelen verricht. Men mengt urine met een gelijke hoeveelheid van de reeds genoemde troebele vloeistof, filtreert en voegt wederom aan het filtraat een druppeltje jodiumtinctuur toe. Verricht men de proef met normale urine dan ziet men nooit de mooie fluorescentie, die bij de faeces waargenomen kan worden. Tegen een donkeren achtergrond is echter een geringe fluorescentie meestal

wel aantoonbaar. Intusschen komt het ook wel voor, dat deze reactie in normale urine nagenoeg negatief uitvalt. Is zij echter ook wel eens negatief onder normale omstandigheden? Deze vraag moet ontkennend beantwoord worden. Door uitschudden van veel normale urine met weinig amylalcohol kan men een amylalcoholische oplossing verkrijgen, waarin de stof gemakkelijk aangetoond kan worden. Hieruit blijkt, dat bedoelde stof ook in iedere normale urine voorkomt.

Behalve op de genoemde wijze kan men bovendien de eigenaardige stof nog langs spectroscopischen weg opsporen. De fluoresceerende oplossingen vertoonen alle een duidelijke streep in het groen. Maar de spectroscopische reactie is minder gevoelig dan de fluorescentieproef; voor het opsporen van het beschreven product is zij daardoor practisch van minder beteekenis. De stof, waarvan nu reeds enkele eigenschappen zijn medegedeeld, draagt den naam van urobiline. Zij is steeds in duidelijke aantoonbare hoeveelheden in normale ontlasting aanwezig; in sporen komt zij in normale urine voor. Bovendien wordt zij in gal aangetroffen; daarin is zij het eerst ontdekt door JAFFÉ, die de stof tevens in urine kon aantoonen [1]). De naam urobiline zegt reeds, dat JAFFÉ verband zocht tusschen de aanwezigheid van deze stof in gal en haar voorkomen in urine.

Er zijn talrijke methodes om urobiline op te sporen; bijna alle steunen op hetzelfde beginsel; urobiline en een zinkzout gaan met elkaar een reactie aan waardoor een groen fluoresceerend product wordt gevormd. Het hierboven aangeduide reagens (alcohol en een overmaat van zinkacetaat) is het eerst aanbevolen door SCHLESINGER [2]). Hij voegt bij uitvoering der reactie echter geen jodiumtinctuur toe. Van andere zijde is aangeraden het mengsel van urine en reagens 24 uur aan het licht blootgesteld te laten staan. Dan treedt

---

[1]) JAFFÉ. Virch. Arch. **47**, 405, (1869).

[2]) SCHLESINGER. D. med. Woch. 561, (1903).

de fluorescentie op, die men anders onmiddellijk na toevoeging van een druppel verdund jodiumtinctuur kan waarnemen. Deze toevoeging van jodiumtinctuur bij de uitvoering van SCHLESINGER's reactie pas ik reeds sinds minstens 10 jaar toe; het is vreemd, dat SCHLESINGER en anderen niet aan deze toevoeging van jodiumtinctuur gedacht hebben, want deze door mij voorgestelde wijziging steunt op een reeds lang bekend beginsel [1]). Uit de hierboven gegeven beschrijving blijkt, dat het extract van normale versche faeces voor de toevoeging van jodiumtinctuur slechts weinig fluocesceert: dikwijls is van fluorescentie geen spoor te bekennen; stelt men daarentegen de faeces eenigen tijd bloot aan de inwerking van lucht en licht, dan kan men onmiddellijk na toevoegen van zinkacetaat en alcohol een duidelijke fluorescentie waarnemen. Maar het maximum der fluorescentie wordt steeds onafhankelijk of de vloeistof voor dien tijd niet of wel fluoresceerde, door toevoeging van jodiumtinctuur verkregen. Men verklaart het een en ander op eenvoudige wijze. De stof, die in normale omstandigheden aanwezig is, is eigenlijk geen urobiline maar de moederstof van urobiline. Uit deze moederstof, die men urobilinogeen heeft genoemd, ontstaat onder invloed van lucht en licht langzaam, door toevoeging van een druppeltje jodiumtinctuur vrijwel onmiddellijk urobiline. Onderzoekingen van de laatste jaren hebben het waarschijnlijk gemaakt, dat in het lichaam eigenlijk alleen urobilinogeen en geen urobiline voorkomt. Maar aangezien men de lichaamsproducten niet altijd onmiddellijk kan onderzoeken treft men bij onderzoek een wisselende hoeveelheid urobiline en uribilinogeen aan. Men mag zich voor klinische doeleinden niet tevreden stellen met het opsporen van urobiline alleen, omdat men niet weet welk deel van het urobilinogeen is omgezet; evenmin zou men er iets aan hebben, wanneer alleen de hoeveelheid urobilinogeen werd vastgesteld. Steeds dient

[1]) ZEEHUIZEN. Chemische diagnostiek, blz. 69. Haarlem 1897.

men te weten hoeveel urobiline en hoeveel urobilinogeen gezamenlijk aanwezig is. Daarom moet men steeds al het urobilinogeen in urobiline omzetten. Deze omzetting geschiedt nu zeer snel door de toevoeging van jodiumtinctuur; hierdoor is voor diagnostische doeleinden deze reactie van Schlesinger veel verbeterd, omdat men nu niet meer 24 uur op de uitkomst behoeft te wachten.

Gemakshalve zal in dit overzicht [1]) over urobiline gesproken worden, stilzwijgend wordt daaronder dan ook verstaan al het urobilinogeen dat in urobiline omgezet kan worden. Urobiline komt voor in faeces, in gal en in kleine hoeveelheden in normale urine. Onder pathologische omstandigheden kan de hoeveelheid in urine sterk vermeerderd zijn. Hoewel men nu in deze vier lichaamsproducten (gal, normale urine, pathologische urine, faeces, met dezelfde reactie hetzelfde verschijnsel te voorschijn kan roepen, doet zich toch de vraag voor of de urobiline, die voorkomt in faeces, in gal, in normale en in pathologische urine dezelfde samenstelling heeft. Het zou toch kunnen zijn, dat de uitgevoerde reactie slechts een groepreactie was d. w. z. eigen aan verschillende producten, die echter wat hun scheikundige samenstelling betreft eenige overeenkomst vertoonen. Het opwerpen van deze vraag heeft zeker groote beteekenis, omdat men werkelijk in het laboratorium producten kan bereiden, die zeker niet identiek met urobiline zijn, maar toch de urobilinereactie geven. Een dergelijk product kon o. a. door Nencki en Zaleski [2]) uit bloedkleurstof bereid worden. Om de vraag te beantwoorden of de verschillende in het lichaam voorkomende urobiline-stoffen alle dezelfde samenstelling hebben heeft men getracht deze stoffen zoo zuiver mogelijk te bereiden; deze producten werden daarna wat de eigenschappen betreft onderling vergeleken.

Tot dusver heeft men steeds als urobiline een amorphe

---

[1]) Dit geldt dus alleen voor dit hoofdstuk.

[2]) Nencki und Zaleski Ber. d. ch. Ges. **34**, 997 (1901).

stof verkregen; de mogelijkheid eener verontreiniging met een kleine hoeveelheid van een andere stof is zeker niet uitgesloten. Een nauwkeurige vergelijking van de verkregen producten heeft echter geleerd dat noch in samenstelling noch in eigenschappen een verschil gevonden kon worden [1]). Men moet dus wel aannemen, dat urobiline verkregen als lichaamsproduct steeds dezelfde samenstelling heeft. Deze uitkomst heeft een practische beteekenis omdat zij ons in staat stelt een vereenvoudiging met betrekking tot de nomenclatuur in te voeren. Dit is hierboven trouwens gedaan, want door steeds den naam urobiline te gebruiken, onverschillig of het product voorkwam in faeces, gal of urine, is reeds steeds stilzwijgend verondersteld, dat men hier met dezelfde stof te maken heeft. Vroeger was men een andere meening toegedaan; daardoor is met betrekking tot de naamgeving verwarring gesticht. Het product, dat in urine voorkwam heeft men urobiline genoemd; de moederstof: urobilinogeen. Dezelfde namen kende men eveneens toe aan het product dat in gal aanwezig is. Maar met betrekking tot de faeces sprak men van stercobiline en van stercobilinogeen, voor het laatste product werd ook nog wel eens de naam gereduceerd urobiline gebruikt. Behalve deze namen zijn ook nog een tijd in gebruik geweest de namen hydrobilirubine en hydrobilirubinogeen. Deze laatste namen waren ontleend aan het feit, dat men door reductie van galkleurstof een product kan krijgen, dat veel gelijkt op urobiline, maar toch, zooals later onderzoekingen geleerd hebben, daarmede niet identiek is. Men zal dus verstandig doen om met betrekking tot de in het lichaam voorkomende product alleen te spreken van urobiline en urobilinogeen.

Het vergelijkend scheikundig onderzoek heeft geleerd, dat de in het lichaam voorkomende urobilinestoffen dezelfde samenstelling hebben. Maar hebben ze ook dezelfde herkomst? Is de oorsprong van de urobiline slechts op één plaats in

[1]) Hopkins and Garrod. Journ. of physiol. **20**, (1896), **22** (1898).

het lichaam te zoeken en wordt ze vandaar verspreid, of zijn er meer plaatsen in het lichaam, waar dit product gevormd wordt? Zonder twijfel ontstaat zeer veel urobiline in den darm. Gemakkelijk kan dit aangetoond worden. In den dunnen darm is weinig urobiline, de geringe hoeveelheden zijn waarschijnlijk van de gal afkomstig. In den dikken darm daarentegen wordt veel urobiline gevonden, terwijl de galkleurstof uit zijn inhoud verdwijnt. Het vermoeden ligt voor de hand dat de vorming in den dikken darm geschiedt ten koste van galkleurstof. Met zekerheid is dit bewezen door FR. MÜLLER [1]). Hij stelde vast, dat in faeces van personen waarbij de ductus choledochus geheel afgesloten was geen urobiline voorkwam. Gaf men aan een dergelijk persoon gal, dan trad in de faeces wederom urobiline op. Ik zelf heb ook bij een geval, waarbij geen gal in den darm kwam, kunnen aantoonen, dat de faeces vrij waren van urobiline. Ook door talrijke dierproeven genomen op honden heb ik kunnen vaststellen, dat urobiline ontbreekt zoolang geen gal in het darmkanaal aanwezig is. Komt echter de galkleurstof op een of andere wijze weer in den darm, dan treedt urobiline weder op. De omzetting van galkleurstof in urobiline geschiedt dus in het darmkanaal. Men weet ook, dat dit gebeurt onder invloed van micro-organismen. In de faeces van zeer jonge zuigelingen is bilirubine niet of slechts ten deele in urobiline omgezet; klaarblijkelijk hangt de omzetting samen met den aard der darmflora. Proeven door FR. MÜLLER genomen leverden steeds het bewijs, dat de urobiline in urine afkomstig is van de urobiline uit het darmkanaal. Hij kon toch in de urine geen urobiline aantoonen zoolang deze stof in den darminhoud ontbrak. Trad het product daarentegen weder in de faeces op, dan was het ook in de urine aantoonbaar. De urobiline, die in de gal voorkomt, dankt haar oorsprong aan het darmkanaal. Bij patienten,

[1]) FR. MÜLLER. Verhandl. schles. Ges. f. vaterl. Kultur (1892). Het origineel is niet geraadpleegd.

waarbij geen gal in het darmkanaal komt kan men, indien zij een galfistel hebben, in de gal geen urobiline aantoonen. Intusschen is het aantal waarnemingen in deze richting gedaan uiterst gering.

Omtrent de lotgevallen van urobiline in het menschelijk lichaam heeft men zich nu de volgende voorstelling gevormd, die vrij algemeen als juist wordt aangenomen, althans zoolang het individu onder normale omstandigheden verkeert. In den dunnen darm ondergaat de galkleurstof weinig of geen verandering. In den dikken darm daarentegen wordt zij door de werking der darmflora omgezet in urobiline. Wanneer de faeces-massa zich snel door den dikken darm beweegt is deze omzetting onvolledig. In den dikken darm wordt een deel van de gevormde urobiline geresorbeerd: dit deel wordt met het veneuze bloed door de vaten van het poortaderstelsel naar de lever gevoerd. Wat echter met de geresorbeerde urobiline in de lever gebeurd weet men niet; de vloeistoffen (bloed en gal), die de lever verlaten, bevatten slechts weinig urobiline; de sporen die in het bloed voorkomen worden door de nier verwijderd; een ander deel gaat wederom met de gal naar het darmkanaal. Men neemt dus aan, dat in de lever een proces plaats grijpt, waardoor een groot deel van het geresorbeerde urobiline verdwijnt. Geldt nu deze voorstelling ook voor abnormale omstandigheden, in het bijzonder voor die gevallen waarbij men sterke urobilinurie waarneemt? Men kan de vraag ook anders stellen: is de urobiline, die men in gevallen van pathologische urobilinurie in de urine waarneemt ook geheel afkomstig uit het darmkanaal? Dit werd vroeger zeer sterk in twijfel getrokken; men meende, dat onder pathologische omstandigheden urobiline ook nog op andere plaatsen in het lichaam zou kunnen ontstaan. Een dier plaatsen zou de nier zijn: deze zou in staat zijn dit galkleurstof urobiline te bereiden. Als grond voor deze veronderstelling werd aangevoerd, dat men urobiline niet in het bloed kon aantoonen. Dit is wel een zeer zwak argument. Immers er komen in urine tal van

stoffen voor in vrij sterke concentratie, die slechts in uiterst geringe hoeveelheid in het bloed aanwezig zijn, zoodat men het verschil in concentratie nooit kan gebruiken als bewijsgrond voor het al of niet voorkomen van bepaalde stoffen in het bloed. Het is toch zeer goed mogelijk, dat urobiline in het bloed niet in die concentratie aanwezig is, die noodig is om met onze tegenwoordige hulpmiddelen de stof te kunnen aantoonen. Bovendien is de veronderstelling al zeer vreemd, dat onder pathologische omstandigheden (waarbij bovendien van nierziekte geen sprake is) de nieren ineens een of ander product zouden gaan bereiden dat zij onder normale omstandigheden niet voortbrengen. Het feit, dat men urobilinurie waarneemt bij sommige bloedziekten, heeft ook aanleiding gegeven tot het ontstaan van een haematogene theorie, zonder dat daarvoor eenig ander bewijs dan het feit dat urobiline bij sommige bloedziekten in groote hoeveelheid in urine aanwezig is, aangevoerd kan worden. Het veelvuldig optreden van urobiline bij leverziekten heeft tot de hepatogene theorie geleid. De lever, die onder normale omstandigheden galkleurstof bereid, zou nu onder pathologische omstandigheden deze bereiding staken en in plaats van bilirubine in eens urobiline gaan leveren. Tot steun dezer veronderstelling heeft men behalve de klinische waarnemingen, die het verband tusschen urobiline en leverziekten aantoonen, eveneens waarnemingen bij dierproeven aangevoerd. Zoo zijn er eenige publicaties van FISCHLER waaruit schijnt te volgen, dat bij experimenteel verwekte leverziekten de lever urobiline zou voortbrengen. Maar ik kan volstaan met de vermelding van deze bewering, omdat FISCHLER later zelf heeft moeten erkennen, dat bij zijn proeven fouten gemaakt waren. Deze fouten waren van dien aard, dat zij schijnbaar het bewijs leverden van den hepatogenen oorsprong. Uit eigen ervaring weet ik hoe voorzichtig men moet zijn bij de beoordeeling der proeven met betrekking tot de urobilinevorming. Met de aanhaling van één voorbeeld kan hier worden volstaan. Bij een hond werd den ductus chole-

dochus dubbel onderbonden en doorgebrand. De faeces werden urobilinevrij, maar na eenigen tijd vertoonde zich toch weder een weinig urobiline; tevens werd bloed aangetroffen. De verklaring was eenvoudig. De hond had, misschien tengevolge van zijn icterischen toestand, maagbloeding gekregen, zooals de sectie bevestigde. Het in het darmkanaal uitgestorte bloed was natuurlijk rijk aan galkleurstof en gaf dus aanleiding tot het ontstaan van urobiline. Het bewijs, dat urobiline binnen het lichaam op eenige andere plaats dan het darmkanaal ontstaat, is tot dusverre nog niet geleverd.

Maar hoe moet men nu de pathologische urubilinurie verklaren? Verschillende klinici hebben pogingen hiertoe aangewend. De meeste zijn tot de overtuiging gekomen, dat voor verschillende gevallen van urobilinurie de verklaring in de lever gezocht moet worden. Hildebrandt [1]) en ik zijn de eersten geweest, die gelijktijdig en onafhankelijk van elkaar een poging gedaan hebben om a l l e gevallen van pathologische urobilinurie tot de lever terug te brengen; bij mijn verklaring liet ik geen uitzondering toe. Hildebrandt construeert nog theoretisch een urobilinurie, die zou kunnen ontstaan, wanneer bij afsluiting van den ductus choledochus en drainage van de galblaas, galstuwing optreedt terwijl gelijktijdig de gal door reduceerende bacteriën is geinfecteerd. Ik trachtte destijds aan te toonen, dat het gelukt om alle gevallen van pathologische urobilinurie te verklaren alleen door een functiestoornis van de lever aan te nemen, terwijl de veronderstelling, dat naast den darm in het lichaam nog een andere plaats voorkomt, waar urobiline wordt gevormd overbodig is. Neemt men de ziekten waarbij urobilinurie kan voorkomen groepsgewijze samen, dan krijgt men het volgende lijstje:

1e. Diffuse leverziekten.

---

[1]) Hildebrandt. Münch. med. W. 6 en 13 April 1909.
Steensma Voordracht Nat. en Geneesk. Congres; 16 April 1909.

2e. Met hooge temperaturen gepaard gaande ziekten, vooral acute infectieziekten.
3e. Bloedziekten, voor zooverre veel roode bloedlichaampjes te gronde gaan.
4e. Inwendige bloedingen, waaronder verstaan worden bloedingen, waarbij het bloed niet in een naar buiten leidend kanaal wordt uitgestort. Maagbloedingen, darmbloedingen enz., zijn hierin dus niet begrepen.
5e. Maligne tumoren voor zooverre duidelijk cachexie aanwezig is.
6e. Hartgebreken voor zooverre hierbij duidelijk secundaire leverafwijkingen in het spel zijn.

Reeds werd opgemerkt, dat vrij algemeen wordt aangenomen, dat onder normale omstandigheden in de lever een deel van de geresorbeerde urobiline verdwijnt. Wat er mede gebeurt weet men niet. Wanneer men nu als vaststaand aanneemt, dat de lever met betrekking tot de doorstroomende urobiline als een weinig doorlatend filter werkt (d. w. z. nagenoeg al de urobiline blijft in het filter d. i. de lever achter), dan is het aannemen van deze leverfunctie voldoende om alle hier reeds gemelde gevallen van pathologische urobiline te verklaren.

Onder pathologische omstandigheden kan een of andere functie van een orgaan verminderen. Dit behoeft wel geen nader betoog. Wanneer men nu aanneemt, dat bij diffuse leverziekte de functie om urobiline tegen te houden verminderd is, dan zijn daardoor ook al die gevallen van urobilinurie verklaard waarbij diffuse leverziekten in het spel zijn. Heeft men een aandoening waarbij van een diffuse leverziekte geen sprake is, doch alleen van een plaatselijk leverlijden, dan zal het duidelijk zijn, dat geen urobilinurie behoeft op te treden. Zoo behoeft b.v. bij echinococcus van de lever geen urobilinurie aanwezig te zijn. Maar een plaatselijke leverziekte behoeft intusschen urobilinurie niet uit te sluiten; de invloed der plaatselijke aandoening op het tegengehouden van de urobiline zal natuurlijk in sterke mate afhankelijk zijn van den omvang en

den zetel van die aandoening. Het voorkomen van urobilinurie bij hartziekten waarbij leverstoornis of leververanderingen bestaan is nu ook reeds vanzelf verklaard.

Voor de urobilinurie bij acute infectieziekten kan men twee oorzaken verantwoordelijk stellen. In de eerste plaats komt herhaaldelijk in den loop van een acute infectieziekte een ziek zijn der levercellen voor. Dit kan dus de urobilinurie verklaren. Maar in vele gevallen is er tevens nog een andere factor, die ook werkzaam is bij de nu nog niet besproken gevallen. Er kan n.l. urobilinurie voorkomen, bij bloedziekten, waarbij roode bloedlichaampjes te gronde gaan, bij inwendige bloedingen en bij cachexie. Al deze toestanden hebben dit gemeenschappelijke, dat in korten tijd veel roode bloedlichaampjes te gronde kunnen gaan. Dit verschijnsel komt nu ook voor bij acute infectieziekten; een zeer duidelijk voorbeeld is de longontsteking, waarbij het exsudaat zeer rijk is aan bloedkleurstof. Slechts een klein gedeelte van dit exsudaat wordt uitgehoest, het grootste deel wordt geresorbeerd. Is er nu verband tusschen het te gronde gaan van bloed en het optreden van urobilinurie? Bij inwendige bloedingen blijkt eigenlijk dit verband direct. Intusschen kan ook bij bloedziekten dit verband meer dan eens aangetoond worden. Het is bekend, dat het beloop der pernicieuze anaemie zeer wisselend is. Tijdperken van verbetering wisselen af met periodes van sterken achteruitgang. Tijdens de verbetering is het aantal roode bloedlichaampjes toegenomen, gaat de patient achteruit dan kan de vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes zeer aanzienlijk zijn. Nu neemt men waar, dat wanneer een patient met pernicieuze anaemie sterk vooruitgaat, (dit is dus in een tijd dat er weinig roode bloedlichaampjes te gronde gaan) de urobilinurie verdwijnt. Ook hier ziet men dus een verband tusschen het optreden van urobilinurie en het te gronde gaan van bloed. De chlorose zou ook als voorbeeld aangehaald kunnen worden. Als regel vindt men hierbij geen urobilinurie wat dan ook overeenstemt met de opvatting omtrent den aard dezer ziekte waarbij noch bloedlichaampjes noch bloedkleurstof te gronde

zou gaan, doch waarbij alleen geen bloedkleurstof in voldoende mate wordt bereid. Intusschen kunnen zware gevallen van chlorose gepaard gaan met vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes. In die gevallen kan men bij chlorose eveneens urobilinurie vinden. Alle gevallen van urobilinurie, die niet door het aanwezig zijn van een diffuse leverziekte verklaard kunnen worden, houden verband met het te gronde gaan van roode bloedlichaampjes. Wat is het gevolg van dit te gronde gaan? Men neemt aan, dat onder deze omstandigheden de bloedkleurstof niet aanwezig blijft op de plaats, waar zij oorspronkelijk in den vorm van het doode roode bloedlichaampje werd achtergelaten. De bloedkleurstof wordt geresorbeerd, naar de lever gevoerd en in bilirubine veranderd. De lever bereidt dus meer bilirubine dan onder normale omstandigheden. Zij verricht meer scheikundigen arbeid. Maar ieder orgaan, dat gedwongen wordt om geruimen tijd meer arbeid te verrichren dan onder normale omstandigheden, zal verschijnselen kunnen vertoonen, die erop wijzen, dat niet meer alle functies ongestoord verloopen. Met betrekking tot mechanischen arbeid behoeft dit nauwelijks toegelicht te worden. Ook een gezond orgaan kan door zwaren arbeid op den duur insufficient worden. Het spreekt dus vanzelf, dat wanneer aan de lever veel bloedkleurstof ter bewerking wordt aangeboden ook hier ten slotte enkele functies zullen kunnen lijden. Maar nu komt er, juist met betrekking tot dezen toevoer van bloedkleurstof, nog een tweede factor bij. Hoe meer bloedkleurstof des te meer bilirubine. Maar hoe meer bilirubine er in het darmkanaal komt, des te meer urobiline wordt er gevormd en naar de lever gevoerd. Terwijl dus de lever al onder minder gunstige omstandigheden verkeert door het moeten verwerken van grootere hoeveelheden grondstof, moet zij tevens nog veel grootere hoeveelheden urobiline tegenhouden, Er zijn enkele klinische waarnemingen waaruit blijkt, dat de hoeveelheid urobiline, die tegengehouden moet worden inderdaad aanzienlijk meer moet zijn. Men heeft bij patienten met een galfistel kunnen aantoonen dat, door het te gronde gaan van het bloed de af-

scheiding van galkleurstof langs de lever sterk toenam. Wij zien dan ook, dat de gevallen van urobilinurie, bij deze tweede groep van ziekten die dit gemeenschappelijke hebben, dat veel bloedkleurstof vrij komt, eveneens teruggebracht kunnen worden tot een, zij het dan ook tijdelijk, onvoldoende leverwerking. Het hier medegedeelde betoog heeft nu het groote voordeel, dat men alle gevallen van urobilinurie van dit één gezichtspunt kan bezien. Op deze wijze heeft men ter verklaring van de klinische vormen van urobilinurie geen nieuwe hypothesen noodig; men behoeft zijn toevlucht niet te nemen tot de veronderstelling, dat urobiline ook buiten den darm gevonden wordt.

Alvorens over te gaan tot het bespreken van de waarde, die het symptoom urobilinurie voor de kliniek kan hebben moet eerst de vraag: hoe herkennen wij de urobilinurie? beantwoord worden. Welke reactie zal men toepassen?

Voor het opsporen van urobiline in urine verdient de reactie van SCHLESINGER, uitgevoerd op de wijze zooals hierboven is aangegeven, den voorkeur. Deze reactie is nauwkeurig d.w.z. betrouwbaar, want men kent geen andere stof, die in urine voorkomt en een dergelijke reactie geeft. Maar de reactie heeft bovendien het groote voordeel, dat zij een graad van gevoeligheid bezit, die juist in overeenstemming is met de eischen der kliniek. Urobiline komt voor in iedere normale urine; de kliniek heeft dus behoefte aan een reactie, die op eenvoudige wijze het opsporen eener pathologische urobilinurie mogelijk maakt; dit is nu juist bij de reactie van Schlesinger het geval. Fluoresceert het filtraat na uitvoering der proef weinig of niet dan heeft men niet met een vermeerderde afscheiding van urobiline te maken. Is de flurorescentie daarentegen werkelijk mooi en duidelijk dan is er tevens van urobilinurie sprake. Men zou kunnen tegenwerpen dat er toch allerlei overgangen moeten zijn tusschen de intensiteit der normale fluorescentie en de kleuruitstraling, zooals men die bij de pathologische gevallen waarneemt. De ondervinding leert echter, dat dit zelden het geval is. Wanneer er urobilinurie is dan is de fluorescentie in

den regel ook zeer mooi. Groote praktische moeilijkheden doen zich bij eenige oefening hier niet voor. Met betrekking tot de uitvoering der reactie in urine moet echter nog één opmerking maken. Wanneer de urine tevens galkleurstof bevat gelukt het dikwijls niet om op de gewone wijze urobiline aan te toonen; zelfs geringe hoeveelheden galkleurstof kunnen in dit opzicht zeer storend werken. Klaarblijkelijk zijn hierbij verschillende factoren in het spel, want soms wordt van de galkleurstof weinig, een andere keer veel hinder ondervonden. Maar dit weet men niet van te voren. Men moet dus in ieder geval van galkleurstofhoudende urine op zijn hoede zijn; de galkleurstof dient eerst uit de urine verwijderd te worden. Dit doel wordt bereikt door de urine te behandelen met natriumcarbonaat en calciumchloride dus een bewerking, die men toch moet voeren om sporen galkleurstof in urine aan te toonen. Er ontstaat een neerslag. Het filtraat wordt gebruikt voor het opsporen van urobiline. De storende werking van galkleurstof schijnt lang niet algemeen bekend te zijn; er zijn toch in de literatuur mededeelingen over het uitblijven van urobilinurie in gevallen van icterus zonder afsluiting van de galwegen, die men alleen kan verklaren door aan te nemen, dat de onderzoeker verzuimd heeft bij zijn reactie op urobiline eerst de galkleurstof te verwijderen.

De groote klinische beteekenis, die de urobilinurie heeft, bestaat hierin, dat de aandacht op de lever wordt gevestigd. Men behoeft volstrekt niet uit de urobilinurie te besluiten, dat de lever ernstig ziek is. Men kan alleen zeggen, dat de lever direct of indirect in het ziekteproces is betrokken. Deze wetenschap kan in verband met andere verschijnselen van groote waarde zijn voor een juiste diagnose. Het opsporen van urobilinurie is een diagnostische hulpmiddel, waarvan de waarde op een lijn met het opsporen van eiwit gesteld kan worden. Bij het vinden van eiwit in de urine behoeft men niet te denken aan een nierziekte. De aandacht wordt door de albiminurie intusschen op de nieren gevestigd.

Het ligt niet in mijn bedoeling om hier uitvoerig alle

gevallen van klinische urobilinurie te bespreken; enkele voorbeelden mogen intusschen het medegedeelde nader toelichten.

Een patient komt bij zijn arts met vage klachten over moeiheid, gebrek aan eetlust, opgezet gevoel na de maaltijden enz.; hij ziet er slecht en vaal- bleek uit; duidelijke scherp omschreven klachten heeft hij echter niet. Het gewone onderzoek brengt geen enkele duidelijke afwijking aan den dag, het bloedonderzoek leert, dat geen primaire bloedziekte in het spel is. Er is geen albuminurie, geen suikerafscheiding. Afwijkingen van het zenuwstelsel zijn niet te vinden; de ontlasting bevat geen bloed. Welke diagnose moet men stellen? De vage klachten, het ontbreken van objectieve verschijnselen maken het eigenlijk niet goed mogelijk om met zekerheid tot een juiste diagnose te komen. Men zou kunnen denken aan een verborgen carcinoom, maar ook andere ziektebeelden dringen zich aan den onderzoeker op. Nu vindt men dat de patient sterke urobilinurie heeft. Men herhaalt het onderzoek nog eens op een paar andere tijdstippen en ontdekt wederom een sterken graad van urobilinurie. De aandacht wordt daardoor op de lever gevestigd. Er is geen grond om aan te nemen dat voortdurend bloedkleurstof te gronde gaat. In zoo'n geval zal de blijvende urobilinurie een krachtige steun zijn voor het stellen van de diagnose levercirrhose. Het is overbodig te zeggen dat deze ziekte juist in het begin zeer moeilijk te herkennen is; urobilinurie kan het eerste objectieve symptoom zijn, dat bij deze ziekte duidelijk waarneembaar is. Met opzet is dit voorbeeld het eerst genomen, omdat het tevens het eerste voorbeeld in de literatuur is van het toepassen van het opsporen van urobiline voor het stellen van een diagnose; daarbij komt nog dat wij hier te maken hebben met een Nederlandsche ontdekking (Pel).

Het opsporen van urobilinurie is van zeer groot belang voor de herkenning van een lichten snel voorbijgaanden icterus. Bij een patient, die icterus heeft vindt men in de urine o. a. urobiline, galzure zouten en galkleurstof. In welke volgorde

treden deze stoffen in de urine op, wanneer de anatomische voorwaarden voor het tot stand komen van icterus vervuld zijn. Ik heb dit herhaaldelijk kunnen nagaan door bij te verwachten icterus nauwkeurig de urine te onderzoeken [1]). Daarvoor kon niet volstaan worden met het onderzoek van willekeurige porties of met het onderzoek van een portie genomen uit de urinehoeveelheid van een etmaal; ik onderzocht iedere portie afzonderlijk van af het oogenblik waarop naar mijn meening de te verwachten icterus zou kunnen beginnen te ontstaan. Door een groote reeks van dergelijke onderzoekingen heb ik kunnen vaststellen dat de volgorde aldus is: eerst vindt men in de eerste portie na vervulling van de anatomische oorzaak van den icterus (b.v. een galsteenkoliek) alleen een zeer duidelijk vermeerderd gehalte aan urobiline, vervolgens treden in een volgende portie naast de steeds blijvende urobilinurie galzure zouten op; ten slotte krijgt men een portie waarin urobiline, galzure zouten en galkleurstof voorkomen. Herhaaldelijk heb ik door verschillende porties urine op galkleurstof te onderzoeken een lichten icterus kunnen aantoonen, die slechts herkenbaar was doordat in één der porties galkleurstof werd aangetroffen. In dergelijke gevallen waarbij de anatomische oorzaak van den icterus na zeer korten tijd weer werd opgeheven, komt het natuurlijk niet tot een waarneembare huidverkleuring. Volgt men de tot dusverre gebruikelijke methode d.w.z. onderzoekt men een willekeurige portie urine dan is het bloot toeval of men den vluchtigen icterus zal kunnen herkennen. Nu men bovendien weet, dat het eerste verschijnsel niet is het aanwezig zijn van galkleurstoffen, maar het optreden van urobiline en galzure zouten, begrijpt men, dat er gevallen van lichten, snel voorbijgaanden, geelzucht kunnen voorkomen, waarbij zóó weinig galkleurstof in de urine is, dat zij met onze tegenwoordige hulpmiddelen aan onze klinische waarneming ontsnapt. Men kan dan volstaan door het opsporen van urobiline en galzure zouten, Verdwijnt de icterus

[1]) Steensma. Nat. en Geneesk. Congr., 1913.

zeer spoedig dan kunnen ook de galzure zouten in de urine ontbreken. Men krijgt dan alleen in één of enkele porties der urine een vermeerderd urobilinegehalte. Deze „intermitteerende urobilinurie" kan er dus op wijzen, dat gedurenden korten tijd factoren aanwezig geweest zijn, die bij langer inwerken tot een klinisch waarneembaren icterus gevoerd zouden hebben. Hier komt nu in het bijzonder de groote klinische beteekenis van het opsporen van urobilinurie aan den dag. Waar een galsteenlijden wordt vermoed kan deze methode worden toegepast. Men gaat dan op de volgende wijze te werk. Eerst wordt eenige malen de urine van den patient onderzocht op een tijd waarop hij zich volkomen goed gevoelt. Vindt men dan geen urobilinurie dan spreekt men af, dat zoodra zich bij den patient de verschijnselen voordoen, waarover hij heeft geklaagd b.v. pijn, misselijkheid, braken enz. de urine in afzonderlijke porties verzameld moet worden. Zij worden dan alle op urobiline en eventueel ook op de aanwezigheid van galzure zouten of galkleurstof onderzocht. Vindt men nu dat herhaaldelijk na het optreden der verschijnselen, waarover de patient klaagt gedurende korteren of langeren tijd urobilinurie aanwezig is, dan kan dit in verband met andere klinische gegevens zeer sterk pleiten voor galsteenlijden. Natuurlijk moet men zich goed bewust zijn van het feit, dat de intermitteerende urobilinurie, eventueel vergezeld gaande met de afscheiding van galzure zouten en galkleurstof alleen duidt op icterus. Natuurlijk kunnen ook andere oorzaken dan een galsteenlijden een dergelijke periodiek optredende, op gewone wijze niet waarneembaren icterus, veroorzaken. Heel wat gevallen van lijden van galblaas en galwegen kunnen op deze wijze herkend worden.

Ook voor de herkenning van inwendige bloedingen kan het opsporen van urobiline van belang zijn; intusschen beschikt men, wat het verband tusschen urobilinurie en bloedingen aangaat, slechts over zeer weinig feitenkennis. Het zou zeer wenschelijk zijn, indien de chirurg en de gynaecoloog er toe overgingen om regelmatig in dergelijke gevallen naar urobilinurie te zoeken teneinde op deze wijze meer klinische gegevens te

verkrijgen. Het feit, dat inwendige bloedingen aanleiding kunnen geven tot urobilinurie staat wel vast, maar men weet niet hoe sterk de bloeding moet zijn om tot urobilinurie te geraken. Ook zal de snelheid waarmede de bloedkleurstof wordt geresorbeerd van invloed moeten zijn.

Met betrekking tot de acute infectieziekten heeft men aan het opsporen van urobilinurie niet veel. Dit spreekt haast vanzelf. Immers bij iedere infectieziekte kan urobilinurie optreden. In de literatuur wordt opgegeven, dat urobilinurie bij roodvonk dikwijls, bij mazelen zelden voorkomt, maar het lijkt toch niet waarschijnlijk dat het al of niet aanwezig zijn van urobilinurie voor de differentiaaldiagnose tusschen mazelen en roodvonk in aanmerking kan komen. De mate van urobilinurie bij verschillende acute infectieziekten is zeer wisselend: bij longontsteking en typhus is zij zeer sterk. Zulke gegevens kunnen misschien in de toekomst van belang zijn voor een beter inzicht in het wezen dezer ziekten; uit een diagnostisch oogpunt zijn zij van weinig belang.

Urobilinurie bij bloedziekten is een slecht teeken. Zij wijst op het betrekkelijk snel te gronde gaan van veel roode bloedlichaampjes. Bij de pernicieuze anaemie komt urobilinurie voor gedurende den tijd, dat het haemoglobinegehalte sterk afneemt; neemt later dit gehalte weer toe en verdwijnt tevens de urobilinurie dan is dit een gunstig teeken.

Van belang is ook de urobilinurie bij patienten met maligne tumoren. Indien de urobilinurie bij het stellen van de diagnose niet aanwezig was, maar later optreedt in een stadium waarbij van cachexie nog geen sprake is, dan is dit als een sterke aanwijzing voor een levermetastase te beschouwen. Omgekeerd mag men echter niet zeggen, dat bij een levermetastase per se urobilinurie aanwezig moet zijn. Een levermetastase is een plaatselijke aandoening; zij behoeft dus niet tot een urobilinurie aanleiding te geven. In gevallen, waar zij dit wel doet, wordt waarschijnlijk druk op galwegen uitgeoefend of wordt de veneuze afvoer van het bloed belemmerd.

Ook het feit, dat geen urobilinurie aanwezig is, kan in bepaal-

de gevallen diagnostische waarde hebben. Het spreekt vanzelf, dat men zich dan niet met één urineonderzoek tèvreden kan stellen; men dient zich door een reeks onderzoekingen te overtuigen, dat geen uribilinurie optreedt. Maar dan kan men ook met zekerheid uitsluiten die ziekten, waarbij urobilinurie een (althans in bepaalde stadia) nooit ontbrekend verschijnsel is. Een patient met steeds voortschrijdende anaemie zonder urobilinurie kan niet aan de ziekte van Biermer lijden. In zoo'n geval moet men naar andere oorzaken voor de toenemende bloedarmoede zoeken (verborgen bloedverlies, chlorose, aplastische anaemie enz.).

Het zal niet noodig zijn in dit overzicht het aantal voorbeelden te vergrooten. Men ziet het duidelijk: zoowel de aanwezigheid als de afwezigheid eener urobilinurie kan groote beteekenis hebben. De waarde van het symptoom moet echter in ieder bijzonder geval beoordeeld worden in verband met de andere verschijnselen, die de patient vertoont [1]).

---

[1]) Literatuur omtrent verschillende détails, die hier slechts even aangestipt zijn, vindt men in hoofdstuk VI. Overzichten omtrent de praktische beteekenis van urobiline geven o. a.

Hildebrandt l. c. en Ztschr. Klin. Med. **59**, 351 (1906).

Fischler. Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1916.

Gerhardt. Ztschr. Klin. Med. **59**, 303 (1897).

A. A. Ladage. Bijdrage tot de kennis der urobilinurie. Proefschrift, Leiden 1899.

Fr. Meyer—Betz. Ergebn. inn. Med. **14**, 733 (1913). Verzamelreferaat!

HOOFDSTUK II.

Eigenschappen van urobiline.

Enkele eigenschappen van urobiline en urobilinogeen. — Verband tusschen bilirubine en urobilinogeen. — Nomenclatuur. — Urobiline en de kleur van urine en faeces. — Fluorescentie van urine. — Invloed van licht, lucht en röntgenstralen op urobilinogeen. — Pyrrolkern in urobilinogeen.

In de literatuur vindt men verscheidene goede overzichten over de geschiedenis en eigenschappen van urobiline. Het is dus onnoodig ook hier nog eens een opsomming van alle kenmerken dier stof te geven. Slechts enkele belangrijke punten zullen hier worden genoemd, terwijl tevens sommige onderzoekingen, die op eigenschappen van urobiline betrekking hebben, aan experimenteele kritiek zullen worden onderworpen.

Jaffé ontdekte urobiline in gal en in urine, hij beschreef o. a. reeds de volgende eigenschappen:

1e. Spectroscopisch gedrag: urobilineoplossingen geven een streep in het groen tusschen b en F. Deze streep is in een zure oplossing duidelijker dan in een alkalische. In een ammoniakalische is zij zeer zwak. De zinkverbinding geeft een bijzonder scherpe streep ook in neutrale en ammoniakale oplossing.

2e. Gedrag tegenover zinkzouten. Met zinkzouten kan onder overigens gunstige omstandigheden (o. a. afwezigheid van sterke zuren) een verbinding gevormd worden, die in oplossing bij doorvallend licht een rose kleur vertoont; de oplossing is gekenmerkt door een groene fluorescentie.

De bekende en jarenlang in de kliniek toegepaste reactie met zinkchloride en ammoniak werd ook door hem beschreven.

Eenige jaren later vonden VANLAIR en MASIUS [1]) in faeces een stof, die zij stercobiline noemden. JAFFÉ hield, in tegenstelling met hen, deze stof voor identiek met urobiline. Wij zullen later zien, dat thans omtrent Jaffé's standpunt betreffende deze gelijkheid van urobiline en stercobiline geen verschil van meening meer bestaat, voor het vervolg zullen wij dus den naam stercobiline niet meer gebruiken.

MALY [2]) heeft getracht in het laboratorium urobiline uit bilirubine te bereiden. Inderdaad gelukte het hem door inwerking van waterstof in statu nascendi op bilirubine een stof te krijgen, die de eigenschappen van urobiline vertoonde. Deze stof noemde hij hydrobilirubine. Maar latere onderzoekingen leerden weer, dat de eigenschappen van hydrobilirubine en van urobiline niet volkomen dezelfde waren, bovendien leverde ook de elementairanalyse verschillen op. Wel is waar is het tot dusverre niet gelukt om urobiline en hydrobilirubine in zoodanigen vorm te krijgen, dat men van de zuiverheid der stof geheel overtuigd kan zijn, maar de analysen van de op dezelfde wijze uit haar oplossingen bereide urobiline en hydrobilirubinepraeparaten geven constante verschillen; het laatste praeparaat bevatte bijna tweemaal zooveel stikstof als het eerste (GARROD en HOPKINS) [3]).

Sommige onderzoekers hechten aan deze verschillen geen groote waarde, omdat men niet met analyse-zuivere producten te maken heeft.

DISQUÉ, [4]) die eveneens bilirubine reduceerde, ontdekte daarbij, dat eerst een kleurlooze stof optrad, die echter spoedig in het gekleurde hydrobilirubine overging.

NENCKI, SIEBER en ZALESKI [5]) hebben getracht langs scheikundigen weg uit de bloedkleurstof (haematine was hun uit-

---

[1]) VANLAIR und MASIUS. Centralbl. f. d. med. Wiss. 369 (1871).

[2]) MALY. Ann. d. Chemie, **161**, 368 (1871), **163**, 77 (1872).

[3]) GARROD and HOPKINS. l. c.

[4]) DISQUÉ. Ztschr. phys. Ch. **2**, 259 (1879).

[5]) NENCKI und SIEBER. Arch. f. exp. Path. u Pharm. **24**, 442 NENCKI und ZALESKI. Ber. d. chem. Ges. **34**, 997 (1901.)

gangsproduct) urobiline te bereiden. Inderdaad verkregen zij een product, dat de fluorescentie-reactie gaf, en spectroscopische eigenschappen vertoonde, die aan urobiline herinnerden. Maar zorgvuldige onderzoekingen hebben aangetoond, dat het verkregen product met urobiline niet identiek was. Ook HOPPE—SEYLER [1]) bereidde uit bloedkleurstof een „urobiline-achtig" praeparaat.

Toch spreekt het vanzelf, dat al deze onderzoekers: MALY, DISQUÉ, HOPPE—SEYLER, NENCKI, SIEBER en ZALESKI producten in handen gehad moeten hebben, waarvan de structuur een groote overeenkomst met den urobilinestructuur vertoont. Meer in het bijzonder kunnen wij zeggen, dat de fluorescentie-reactie afhankelijk is van een bepaalde atoomgroepeering.

Hetgeen hierboven is medegedeeld heeft in hoofdzaak betrekking op urobiline, want de vroegere onderzoekers maakten weinig onderscheid tusschen urobiline en urobilinogeen. Bovendien is het moeilijk om met de laatste stof te werken, tenzij het betreft de uitvoering van kort durende reacties. Immers onder invloed van lucht en licht verandert urobilinogeen spoedig in urobiline. Volgens SAILLET zou alleen het licht hierbij werkzaam zijn.

Uribilinogeen vertoont een eigenschap, die urobiline niet bezit. Met p-amidobenzaldehyde en zoutzuur geeft het een roode verkleuring. Deze eigenschap is het eerst beschreven door EHRLICH [2]) zonder dat hij wist, dat de stof, die met het genoemde aldehyde en zoutzuur reageerde, urobilinogeen was (zie nadere bijzonderheden in hoofdstuk III PAPPENHEIM [3]) sprak het vermoeden uit, dat EHRLICH's aldehydereactie een urobilinogeenreactie zou zijn, NEUBAUER [4]) kon dit bewijzen. Waarschijnlijk reageert urobilinogeen met ieder aldehyde, zij

---

[1]) HOPPE—SEYLER. Ber. d. chem. Ges. **7**, 1065 (geciteerd naar MEYER—BETZ).

[2]) EHRLICH. Mediz. Woche 1901, n°. 15, (geciteerd naar MUNZER und BLOCH Arch. f. Verdauungskr. **17**, 260 (1911).

[3]) PAPPENHEIM. Münch. med. Woch. **50**, n°. 11, (1903).

[4]) NEUBAUER. Münch. med. Woch. **50**, 1846 (1903).

het dan niet altijd onder vorming van een gekleurde verbinding. Immers wanneer men aan een urine, die in staat is de aldehydereactie te geven formaline toevoegt dan kan daarna de aldehydereactie niet meer opgewekt worden.

Talrijk zijn de pogingen geweest om urobiline als zuiver scheikundig praeparaat te verkrijgen. Men vindt in de literatuur verschillende methodes voor de bereiding van urobiline, waarbij meestal urobilinerijke urines als uitgangsmateriaal dienst deden. Men verkreeg daarbij urobiline als een amorphe roodbruine stof. Aangezien echter ieder middel ontbrak om zich van de zuiverheid van het praeparaat te overtuigen hebben deze methodes geen bijzonder groote waarde. Men kan ze echter toepassen wanneer men urobiline in vrij sterke concentratie wil hebben.

Den laatsten tijd is een methode bekend geworden, die wat meer belooft. Het is n.l. aan FISCHER [1]) gelukt om urobilinogeen in kristallen uit urine te verkrijgen. Deze kristallen kwamen kristallographisch volkomen overeen met een kunstmatig bereid urobilinogeen-praeparaat. Dit laatste verkreeg hij volgens de (eenigszins door hem gewijzigde) methode van MALY: inwerking van waterstof op bilirubine. Ook dit praeparaat was gekristalliseerd. FISCHER verkreeg dus:

1e. door reductie van bilirubine een gekristalliseerd product, dat alle eigenschappen van urobilinogeen vertoont,

2e. uit urine een gekristalliseerd urobilinogeen, dat alle eigenschappen van urobilinogeen vertoont, en tevens volgens kristallographisch onderzoek volkomen identiek was met het bovenbedoelde uit bilirubine verkregen product.

Een elementairanalyse van het laatste product heeft FISCHER nog niet gemaakt, het stikstofgehalte vond hij voor beide producten gelijk. Hieruit mag men dus wel besluiten,

---

[1]) FISCHER. Ztschr. f. phys. Ch. **73**, 204 (1911); **75**, 232, 339 (1911); **82**, 391 (1912); **95**, 68 (1915). Ztschr. f. Biol. **63**, 163 (1915). Enkele dezer onderzoekingen heeft F. met eenige medewerkers verricht.

dat dit kunstmatig verkregen urobilinogeen gelijk is aan het natuurproduct.

Schijnbaar is FISCHER's onderzoek in tegenspraak met de opvatting van GARROD en HOPKINS. Immers zij vonden:

voor urobiline de samenstelling: C 63.58 % H 7,84 % N 4.11 % O 24.4 %.

voor hydrobilirubine de samenstelling: C — % H — % N 9.57 % — %.

Ook FISCHER vindt het stikstofgehalte van zijn kunstmatig product ongeveer gelijk aan dat van MALY, maar zooals reeds gemeld, vindt hij ook voor urobilinogeen dezelfde samenstelling, wat het stikstofgehalte betreft.

FISCHER's verdere onderzoekingen zullen wel de verklaring van de tegenspraak brengen. Men moet intusschen ook bedenken, dat de stof, die men tot dusverre urobiline noemde misschien een mengsel is van verschillende oxydatieproducten van urobilinogeen. Deze laatste stof is een chemische verbinding: voorloopig moet men uit een scheikundig oogpunt het woord urobiline slechts opvatten als de aanduiding voor de nog niet geheel bekende oxydatie (en splitsing?) producten van urobilinogeen.

Alvorens nu enkele bijzonderheden te bespreken moeten wij eerst nog de nomenclatuur behandelen, omdat die aanleiding tot verwarring kan geven. De moederstof van urobiline wordt genoemd: urobilinogeen óf gereduceerd urobiline, stercobilinogeen óf gereduceerd stercobiline, hydrobilinogeen óf gereduceerd hydrobilirubine, terwijl ten slotte FISCHER de stof heeft genoemd hemibilirubine; later heeft hij in plaats van dezen naam het woord mesobilirubinogeen gebruikt. Met urobiline is synoniem: stercobiline en hydrobilirubine. Het is jammer, dat FISCHER door nieuwe namende verwarring nog grooter heeft gemaakt; door mij zal in het vervolg alleen over urobiline en urobilinogeen gesproken worden.

In het bovenstaande werd in groote trekken het een en ander omtrent eigenschappen en samenstelling van urobiline

en urobilinogeen medegedeeld. Thans volgen enkele détailpunten, waarbij tevens uitkomsten van eigen waarneming of onderzoek zullen worden medegedeeld.

1e. *Is urobiline een der normale urinekleurstoffen, of draagt zij bij tot de kleur der pathologische urines?*

JAFFÉ heeft deze vraag in positieven zin beantwoord. Sinds dien is zij steeds in de leerboeken bevestigend beantwoord. Men vindt zelfs gewoonlijk aangeteekend, dat de karakterestieke kleur der pneumonie-urines en de donkere kleur der icterische urines (al hebben zij weinig galkleurstof) aan urobiline toegeschreven moet worden. De juistheid van deze meening noet ik ontkennen en wel op de volgende gronden.

a. Een normale urine bevat bij het loozen geen urobiline, doch alleen urobilinogeen. Dit laatste product (hierover bestaat geen meeningsverschil) is ongekleurd. Zelfs de roodbruine urines bij pneunomie bevatten onmiddellijk na het loozen geen vrij urobiline. Ik heb mij hiervan kunnen overtuigen bij een patient met pneumonie, die zeer veel „urobiline" in de urine had. Een versche portie urine, die eveneens de typische roodbruine kleur vertoonde, onmiddellijk na het loozen onderzocht, bevatte alleen urobilinogeen. Na eenig staan gaf deze urine, zonder duidelijk donkerder te zijn geworden, direct een urobilinereactie.

b. Wanneer men aan urine, die rijk is aan urobilinogeen, jodiumtinctuur toevoegt (een druppel 1 % jodiumtinctuur op 10 cc. urine is voldoende) dan ontstaat vrij urobiline, zonder dat de kleur van de urine belangrijk verandert.

c. Wanneer men aan een urine urobiline (bereid volgens een der bekende methoden) toevoegt en wel zooveel, dat daardoor een urobilinerijke urine ontstaat dan is toch geen sterke verandering van kleur te bespeuren.

Deze drie proeven zijn wel voldoende bewijzend voor de juistheid van mijn bewering. Hoe komt het echter, dat deze

door mij bestreden meening, zoo hardnekkig in de literatuur wordt verkondigd? Waarschijnlijk omdat er met betrekking tot de leerboeken een zekere sleur bestaat. Wanneer eenmaal iets al of niet op goede gronden als juist wordt aangenomen dan wordt zoo'n feit zonder verder onderzoek in de leerboeken vermeld: de een schrijft het van den ander over. Ik heb er mij zelf ook aan schuldig gemaakt. In mijn boek: „Methoden der chemische diagnostiek" schreef ik in den eersten druk, dat urobiline, de roodbruine kleur der urobiline—urines veroorzaakte. Later heb ik mij overtuigd, dat dit onjuist was. Toch moet er schijnbaar eenige grond bestaan voor de meening, dat urobiline de roodbruine kleur van urines zoo veroorzaken. Dezen grond zoek ik in het feit, dat donker gekleurde urines zoo dikwijls (niet altijd) een verhoogd urobilinegehalte hebben. Men bracht nu verband tusschen deze kleur en de urobiline. Zeer nauw lijkt dit verband bij icterus. Wanneer een urine weinig galkleurstof bevat ziet zij in den regel donker en bevat dan veel urobiline (eigenlijk urobilinogeen). Neemt daarentegen de galkleurstof toe en verdwijnt de urobiline dan krijgt de urine een lichtere kleur. Het is dan ook bekend, dat de intensiteit der kleur van icterische urines geen maatstaf is voor het gehalte aan galkleurstof. Ook de klinische gevallen, die men vroeger onder den naam urobiline-icterus samenbracht, waarbij men (met de destijds in zwang zijnde methoden) geen galkleurstof in de urine vond, maar wel veel urobiline, waren gekenmerkt door de afscheiding eener donker gekleurde urine. Het schijnt dus, dat urobilinurie dikwijls gepaard gaat met het optreden van donker gekleurde stoffen in urine. Maar een direct verband tusschen deze kleurstoffen en urobiline bestaat er niet.

2e. *Wordt de bruine kleur van faeces door urobiline veroorzaakt?* Ook deze vraag wordt in de literatuur bevestigend beantwoord. Ik moet ook de juistheid van deze meening betwisten. Immers men kan in versche faeces ook alleen urobilinogeen en geen urobiline aantoonen. Bovendien bevatten

faeces na een melk-pap-eierendieet ook zeer veel urobilinogeen, terwijl toch de kleur dan veel lichter is dan bij een gemengde voeding.

3e. *Wordt de normale fluorescentie van urine door urobiline veroorzaakt?* JAFFÉ meent van wel. Inderdaad fluoresceert urobiline (ook zonder toevoeging van zinkverbindingen) vrij sterk. Maar in verband met het feit, dat in versche urine alleen urobilinogeen voorkomt, terwijl (ik heb hierop herhaaldelijk gelet) geen verband bestaat tusschen het urobilinegehalte en de fluorescentie moet ook deze vraag ontkennend beantwoord worden.

4e. *Fluoresceert de zinkverbinding ook onder invloed van röntgenstralen?* Een eenvoudige waarneming leerde mij, dat dit niet het geval was.

5e. *Geschiedt de omzetting van urobilinogeen alleen onder invloed van het licht zooals* SAILLET *beweert?* Op de volgende wijze kon ik mij overtuigen, dat de omzetting ook in het donker kan plaats hebben, wanneer maar zuurstof aanwezig is. Een helder gefiltreerd waterig extract van versche faeces, dat alleen urobilinogeen bevatte, werd in een glazen fleschje gedaan, zoodanig, dat het fleschje slechts half gevuld was. Het fleschje werd in donker papier gepakt en een kwartier op de schudmachine geschud. Hierna kon urobiline aangetoond worden, terwijl dit met de controle-vloeistof (niet geschud) niet het geval was.

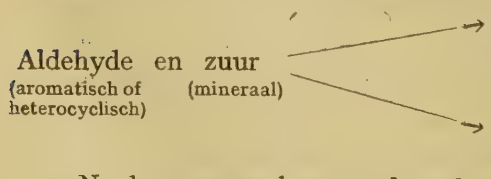
Hoewel het licht alleen niet werkzaam is krijgt men toch wel den indruk, dat de omzetting onder invloed van het licht wordt bespoedigd. Maar in geen geval gaat de verandering zoo snel als men op grond van de literatuur zou verwachten. Er zijn klaarblijkelijk factoren, waardoor de reactie ondanks de tegenwoordigheid van licht niet tot stand komt. Zoo heb ik meermalen urobilinogeenrijke urine dagen lang aan het licht blootgesteld zonder dat een spoor van urobiline optrad.

6e. *Begunstigen röntgenstralen de oxydatie van urobilinogeen?* Deze vraag heeft niet alleen een wetenschappelijke maar

ook een praktische beteekenis. Immers urobiline komt niet in het lichaam voor, wel urobilinogeen. Dit laatste moet, zij het dan ook in kleine hoeveelheden, in het bloed circuleeren. Konden wij nu aantoonen, dat röntgenstralen urobilinogeen veranderen dan zou daardoor een duidelijk scheikundig proces door de röntgenstralen veroorzaakt aangetoond kunnen worden, een proces dat een bijzondere beteekenis zou kunnen verkrijgen, omdat urobiline een fluoresceerende stof is. Twee oplossingen van urobilinogeen werden vijf minuten bestraald. (Coolidge buis, aluminiumfilter van 3 mM, 25 cM. focusafstand, 4 M. Amp, 10 Bauer). Een van deze oplossingen werd tijdens de bestraling met lucht geschud. In de niet geschudde oplossing was geen urobiline opgetreden; in de geschudde oplossing zeer weinig, veel minder dan door schudden van een proefje van dezelfde oplossing gedurende een kwartier (zie hierboven) in een schudmachine ontstond. Invloed van röntgenstralen op urobilinogeen is dus niet aan te toonen.

7e. *Welken vorm heeft het urobilinegeenmolecule?*

Voorloopig moeten wij hierop het antwoord schuldig blijven. Echter kunnen de reacties van uribilinogeen toch in een bepaalde richting wijzen. NEUBAUER vermeldt, dat het reageeren met p-amidobenzaldehyde wijst op een pyrrolstructuur. Deze gevolgtrekking gaat echter iets te ver. Immers de aromatische aldehyden kunnen ook met phenolen reageeren. Ik toonde vroeger aan, dat een reeks kleurreacties in de biochemie teruggebracht konden worden tot het schema:



Nu kan men wel op grond van het verband tusschen urobilinogeen, bilirubine en bloedkleurstof betoogen, dat urobilinogeen een pyrrolkern moet bezitten en de reactie

dus daaraan toegeschreven moet worden, maar even goed zou een phenolgroep daarvoor verantwoordelijk gesteld kunnen worden. Om tusschen deze twee mogelijkheden te kunnen kiezen, heb ik mij de volgende vraag voorgelegd: zijn er onder de phenolen of onder de heterocyclische verbindingen met pyrrolkern ook stoffen, die na behandeling met jodium een reactie vertoonen met zinkverbindingen gelijkend op de urobilinereactie? Verschillende phenolen werden in dit opzicht vergeefs onderzocht. Verder onderzocht ik pepton, indol en tryptophaan. Met dit laatste product verkreeg ik een fluorescentiereactie. Tryptophaan werd met water onder toevoeging van enkele druppels jodiumtinctuur (1 %) verhit; na afkoeling werd zinkacetaat en alcohol toegevoegd. Er ontstond na filtratie een rose, zwak fluoresceerende oplossing. Deze proef wijst dus ook in de richting van een pyrrolkern.

HOOFDSTUK III.

Reacties op urobiline.

Opsporen in urine. — Een gewijzigde reactie van Schlesinger. — Vergelijkend onderzoek over de waarde van verschillende reacties. — Opsporen in faeces en dundarminhoud. — Opsporen in gal en in bloed. — Een micromethode voor het opsporen in bloed-. —Opsporen in speeksel. — De urobilogeenreactie. — Quantitatieve bepaling.

Opsporen in urine.

Een groot aantal reacties zijn in de literatuur beschreven; het zou niet moeilijk zijn dat aantal nog met ettelijke te vermeerderen. Immers bijna alle methoden berusten op hetzelfde reeds door Jaffé ontdekte beginsel: urobiline in oplossing geeft bij aanwezigheid van zinkverbindingen een mooie fluorescentie. Deze fluorescentie komt niet tot stand, wanneer een vrij mineraal zuur tegenwoordig is, ook niet wanneer de oplossing sterk alkalisch reageert door de aanwezigheid van natronloog of kaliloog. Overigens kan men, wanneer men een reactie op urobiline wil vinden, alle mogelijke variaties maken met betrekking tot de zinkverbinding en het milieu, waarin men de reactie laat plaats grijpen. Bovendien kan men, indien men een meer gevoelige reactie wil hebben, eerst de urobiline in een of ander vloeistof door uitschudden concentreeren. Wanneer men eenigszins kritisch de literatuur bestudeert dan is het bedroevend om te zien, hoe stelselloos men bij het zoeken naar nieuwe reacties te werk is gegaan. Sinds 1903 hebben wij een zeer bruikbare reactie voor het opsporen van urobiline: de reactie van Schlesinger. De uitvoering voor urine is als volgt:

Meng gelijke deelen urine en reagens (bestaande uit 10 gram zinkacetaat en 100 cc. absoluten alcohol; voor het

gebruik omschudden!), filtreer en ga na of het filtraat fluoresceert. HILDEBRANDT[1]) raadt aan niet te filtreeren doch het mengsel 24 uur te laten staan; het neerslag is dan bezonken en tevens is urobilinogeen tot urobiline geoxydeerd. De uitkomst na 24 uur geeft dus een indruk omtrent de totale hoeveelheid urobiline en urobilinogeen, die aanwezig was. Ik heb deze reactie om aan het tijdbezwaar tegemoet te komen gewijzigd. Het was bekend, dat jodium in staat is urobilinogeen terstond in urobiline te veranderen. Daarvan heb ik gebruik gemaakt. De gewijzigde reactie wordt nu:

Meng gelijke deelen urine en reagens (alcohol van 90 à 96 % is ter bereiding voldoende), filtreer en voeg een (zoo noodig meer) droppels 1 % jodiumtinctuur toe. Beoordeel de fluorescentie bij opvallend licht tegen een zwarten achtergrond. Men moet zorgen geen overmaat van jodium te gebruiken. Verscheidene proeven hebben mij bewezen, dat wanneer men werkt met 1 % jodiumtinctuur en in het algemeen slechts een druppel (op 10 cc. filtraat) neemt, men niet bang behoeft te zijn, dat een overmaat van jodium wordt gebruikt. Deze wijziging scheen zoo eenvoudig en zoo vanzelf sprekend, dat ik het nooit de moeite waard heb gevonden aan haar een afzonderlijk publicatie te wijden. Achteraf spijt mij dit, want ook nu nog blijkt steeds uit de literatuur, dat men nergens in het buitenland op het denkbeeld is gekomen om deze eenvoudige maar practische zoo belangrijke wijziging toe te passen: men wacht nog altijd 24 uur op het resultaat.

De reactie van SCHLESINGER heb ik tevens als uitgangspunt genomen voor de bestudeering van de vraag of de zinkreacties op urobiline nog voor verbetering vatbaar waren.

Hieronder volgt het verslag der proeven:

1e. Welk milieu is voor de reactie het meest geschikt?

De reactie werd uitgevoerd met een suspensie (of oplos-

[1]) Hildebrandt. Ztschr. Klin. Mediz. **59**, 351 (1906).

sing) van 10 % zinkacetaat in verschillende vloeistoffen; 5 cc. urine en 5 cc. reagens werden vermengd en gefiltreerd; daarna werd een druppel jodiumtinctuur toegevoegd.

Alle proeven werden met dezelfde urine verricht.

Vloeistof.	Uitkomst.
1. Aethylalcohol:	duidelijke fluorecentie.
2. Methylalcohol:	duidelijke fluorescentie.
3. Glycerine:	duidelijke fluorecentie.
4. Aceton:	duidelijke fluorescentie.
5. Pyridine:	vrij duidelijke fluorescentie.
6. Ammoniak (10 %):	geen fluorescentie.
7. Sir. Simplex:	zwakke fluorescentie.
8. Water:	geen fluorescentie.

Tusschen 1, 2, 3, en 4 was geen verschil te bespeuren; 5 was iets zwakker. In 6 trad na verdunnen met alcohol een zwakke fluorescentie op.

In 7 en 8 trad na verdunnen met alcohol een zeer duidelijke fluorescentie op.

Gevolgtrekking. De alcohol in het reagens van SCHLESINGER kan niet door een beter werkende stof vervangen worden.

2e. In de volgende proeven werd nagegaan welk zinkzout het beste werkte. Steeds werd het reagens bereid door samenbrengen van 10 gram zinkzout met 100 cc. alcohol. Theoretisch zou het beter geweest zijn om de verschillende zinkzouten in aequimoleculaire verhoudingen te nemen, doch dit is hier van weinig praktisch belang, omdat bij de reactie van SCHLESINGER alleen het aanwezig zijn van een groote overmaat der zinkverbinding beteekenis heeft.

Zinkzout.	Uitkomst.
1. Zinkacetaat:	duidelijke fluorescentie.
2. Zinkbromide:	geringe fluorescentie.

Zinkzout.	Uitkomst.
3. Zinkchloride:	duidelijke fluorescentie.
4. Zinkchromaat:	geen fluorescentie.
5. Zinknitraat:	geen fluorescentie.
6. Zinksulfaat:	geen fluorescentie.
7. Zinkvalerianaat:	duidelijke fluorescentie.

Tusschen 1 en 7 was geen verschil, 3 was iets minder sterk; het blijkt, dat de organische zinkverbindingen beter werken dan de anorganische. De oorzaak moet misschien aan de reactie toegeschreven worden. Daarom werd de proef nog eens herhaald, nadat telkens aan 5 cc. van het reagens 1 druppel ammoniak (10 %) was toegevoegd.

Nu was de uitkomst: 1 en 7 als boven; 2 en 3 blijven bij 1 en 7 iets achter. Alle overige vertoonen een geringe fluorescentie.

3e. Ten slotte werd nagegaan of de door mij voorgestelde jodiumtoevoeging nog door iets anders vervangen kon worden. Voor deze proeven werd een extract van faeces bereid met het reagens van SCHLESINGER gebruikt.

Aan 5 cc. werd toegevoegd 1 druppel van:

1 Jodiumtinctuur (1 %):	prachtige fluorescentie.
2. Chloorkalk (10 %):	geen fluorescentie.
3. Antiformine:	geen fluorescentie.
4. Waterstof superoxyde (3 %)	geen fluorescentie.
5. Kaliumchromaat:	geen fluorescentie.
6. Kaliumpergamanaat:	geen fluorescentie.

Toen geen fluorescentie optrad werd later nog aan 2—6 jodiumtinctuur toegevoegd. Dit leidde niet tot een positieve reactie. Deze proeven werden nog eens herhaald met een sterk urobilinogeen houdende urine, doch met hetzelfde gevolg. Opgemerkt dient te worden, dat het resultaat onmiddellijk na de toevoeging werd beoordeeld. Er werd niet nagegaan of misschien na eenige uren een fluorescentie optrad.

Wij komen dus tot de gevolgtrekking, dat de keuze van alcohol en zinkacetaat door SCHLESINGER een zeer gelukkige is geweest, terwijl het jodium ook niet door een ander oxydeerend middel vervangen kan worden.

De ervaring heeft mij geleerd, dat nog enkele voorzorgsmaatregelen in acht genomen moeten worden.

Galkleurstofhoudende urines moeten eerst van de galkleurstof worden bevrijd. SCHLESINGER en ook HILDEBRANDT zeggen wel, dat dit niet noodig is, wanneer slechts weinig galkleurstof aanwezig is. Dit komt echter niet met mijn ondervinding overeen. Soms kan men op de gewone wijze te werk gaande geen urobilinogeen aantoonen in urines, die slechts sporen galkleurstof bevatten, terwijl een andermaal vrij veel galkleurstof het opsporen niet belet.

De storende werking schijnt dus zeker niet alleen van de galkleurstof uit te gaan. Men doet dus goed in galkleurstofhoudende urines steeds de galkleurstof te verwijderen. Kalkmelk, dat daarvoor wel eens wordt aanbevolen, bleek mij ongeschikt; het kan urobiline tegenhouden. De eenvoudigste methode is de behandeling van de urine met natriumcarbonaat en calciumchloride, zooals bij de reactie op galkleurstof volgens HUPPERT-SALKOWSKI geschiedt. Het filtraat is dan geschikt voor de urobilinereactie. Intusschen doet zich hierbij een practisch moeilijkheid voor. Men weet niet te voren of een urine misschien niet een spoortje galkleurstof bevat. Moet men nu eerst iedere urine volgens HUPPERT-SALKOWSKI behandelen? Ook hier kan alleen de ervaring antwoord geven. Bij weinig galkleurstof in urine (geen geelkleuring van schuim of filtreerpapier) wordt de urobilinereactie nooit gestoord, wanneer de urine een normale kleur heeft. Bezit daarentegen de urine een donkere kleur dan bestaat er kans op stoornissen.

Een tweede opmerking betreft de donkere en de geconcentreerde urines. Een enkele maal komt het voor, dat een aanwezige urobilinurie niet tot waarneming komt. Deze fout kan men echter vermijden, wanneer men bij zulke

urines de reactie op een andere wijze uitvoert: in een mortiertje brengt men een paar lepeltjes zinkacetaat (in substantie) schenkt daarop 10 cc. urine, wrijft alles goed samen, mengt vervolgens met 10 cc., alcohol, filtreert en voegt jodiumtinctuur toe. Tenslotte een opmerking over de hoeveelheid jodiumtinctuur. Een overmaat stoort; neemt men 1 druppel van een oplossing van 1 % dan heeft men nooit te veel, doch soms te weinig. In iedere urine komen stoffen voor die jodium binden. Het kan dus zijn, dat men meer jodiumtinctuur noodig heeft. Treedt geen fluorescentie op, dan voegt men telkens een druppel jodiumtinctuur toe tot dat óf de fluorescentie zichtbaar wordt óf uit de optredende gele verkleuring blijkt, dat reeds vrij jodium aanwezig is. Urines, die veel diaceetzuur bevatten, hebben steeds meer dan een druppel noodig. Ik heb wel eens gezien, dat sommige onderzoekers jodiumtinctuur toevoegen vóór het mengen met SCHLESINGER's reagens. Dit is natuurlijk onjuist, omdat men nooit vooraf kan beoordeelen hoeveel jodiumtinctuur noodig is.

Verschillende reacties op urobiline in urine heb ik vergeleken met SCHLESINGER's gewijzigde methode. De uitkomsten geef ik hier in het kort weer.

Reactie van ROMAN *en* DELLUC [1]). De urine wordt met chloroform uitgeschud; op het chloroformextract wordt een weinig zinkacetaat (in alcohol opgelost 1 : 1000) gebracht: groene ring. Bij schudden krijgt men een rose, groen fluoresceerende vloeistof.

Urobilinogeen kon op deze wijze niet aangetoond worden. Wijzigt men de reactie in dezen zin, dat men tevens uiterst weinig jodium tooevoegt dan is zij bruikbaar. Maar de resultaten waren wisselend. De proeven werden steeds genomen met urines, waarin de reactie van SCHLESINGER nauwelijks positief uitviel. Voor de extractie werd een hoeveel-

[1]) ROMAN et DELLUC. Journ. Pharm. Chim. **12**, 49 (1910).

heid chloroform genomen overeenkomende met een vijfde der gebruikte urine-hoeveelheid. Men zou dus steeds een duidelijke reactie verwachten. De wisselende uitkomst bleek samen te hangen met de reactie van het extract. Voegt men een spoor alcoholische ammoniakoplossing aan het chloroformextract toe, nadat reeds zinkacetaat en jodium is toegevoegd, dan zijn de resultaten fraai. Verder leerde de ervaring mij, dat het gewenscht is, aan de urine vooraf wat azijnzuur toe te voegen. De reactie van ROMAN en DELLUC geeft mooie uitkomsten, wanneer men volgende wijzigingen aanbrengt:

1e. De urine wordt met een weinig azijnzuur gemengd.

2e. Aan het chloroformextract voegt men behalve zinkacetaat uiterst weinig verdund jodiumtinctuur en verdunde alcoholische ammoniakoplossing toe.

Onder dezen vorm is de reactie geschikt om aan te toonen, dat in iedere normale urine urobiline voorkomt. Voor pathologische urines is zij echter niet altijd bruikbaar. Zoo werd met een rottende bloedhoudende urine een violet chloroformextract verkregen (vrij indigo).

Reactie van OLIEVIERO [1]). Als reagens wordt gebruikt:

Zinkchloride	10 gram.
Ammoniak	30 gram.
Alcohol	30 gram.
Aether	20 gram.

Men neemt drie deelen en een deel reagens. Ook hier wordt urobilinogeen niet gevonden. Wijzigt men de reactie op dezelfde wijze als ik dit voor de reactie van SCHLESINGER heb gedaan, dan is zij bruikbaar. Zij heeft echter geen enkel voordeel boven de reactie van SCHLESINGER.

Reactie van BRAUNSTEIN [2]). Men neemt 10 tot 15 cc.

---

[1]) Presse méd. (1904) 203. (geciteerd naar Maly, Jahres-Ber.).

[2]) Braunstein. Ztschr. f. Krebsforsch **1**, 15, (1904).

urine, 3 à 4 cc. reagens, mengt dit en schud uit met chloroform. De chloroform neemt een rose tot koperroode kleur aan. Het reagens bestaat uit een verzadigde kopersulfaatoplossing, ferrichloride en zoutzuur. De reactie heeft geen bijzondere voordeelen, doch wel het nadeel, dat zij in jodiumhoudende urines niet toegepast kan worden, en ook niet wanneer andere kleurstoffen aan chloroform worden afgestaan.

Reactie van MOREL *en* MONOD [1]). Men voegt toe Obermayer's reagens (ferrichloride in zoutzuur), 100 maal verdund en zinkacetaat in alcohol (1 %). 24 uur laten staan, filtreeren en dan met een optisch systeem, door booglamp verlicht, bekijken. De reactie is omslachtig.

Reactie van GAUTIER *en* MONOD [2]). 50 urine met 3 tot 4 druppels ijsazijn en 25 druppels (1 %) jodiumtinctuur. Uitschudden met 5 cc. thymolchloroform. Aan den chloroform toevoegen een gelijke hoeveelheid zinkacetaat in alcohol. Filtreeren. De reactie is als verzamelmethode geschikt mits men er op let dat:

1e. De kans bestaat, dat er te veel jodium wordt toegevoegd.

2e. De fluorescentie soms pas duidelijk wordt, wanneeer alcoholische ammoniak aan het chloroform extract wordt toegevoegd.

Ook deze reactie is in urines, die kleurstoffen aan chloroform afstaan onbruikbaar.

Reactie van FLORENCE [3]). Neem 2—3 cc. urine en 4—5 cc. van het volgende reagens:

Pyridine	50 gram.
Alcohol	50 gram.
Chloroform	50 gram.
Zinkacetaat	7.5 gram.

[1]) Morel et Monod. C. r. Soc. Biol. **64**, 205 (1908).

[2]) Gautier et Monod. C. r. Soc. Biol. **66**, 211 (1919).

[3]) Florence. Journ. Pharm. Chim. **2**, 160 (1910).

Schud en laat staan. Er ontstaan twee lagen, waarvan de bovenste bij aanwezigheid van urobiline fluoresceert. Bij uitvoering dezer reactie bleek ook weer, dat urobilinogeen niet aangetoond werd. Bovendien is de reactie zeer moeilijk te beoordeelen, omdat de bovenste laag soms troebel blijft. Zij staat verre bij die van SCHLESINGER achter.

Reactie van WEITZ[1]). Men vermengt 4 gram zinkacetaat met 20 cc. geneutraliseerde urine en 20 cc. alcohol en filtreert. Om urobilinogeen aan te toonen wordt vooraf 1—2 volumeprocenten GRAM's vloeistof toegevoegd. In beginsel komt dit overeen met de door mij gewijzigde reactie van SCHLESINGER. De toevoeging van GRAM's vloeistof vooraf is natuurlijk niet gewenscht. Controle-proeven leerden mij, dat het neutraliseeren der urine onnoodig is.

Wij zien uit dit alles, dat de gewijzigde reactie van SCHLESINGER de eenvoudigste is. Slechts wanneer het er om te doen is sporen urobiline aan te toonen, kan men gebruik maken van een verzamelreactie. Voor het concentreeren der urobiline kan men zoowel chloroform als amylalcohol gebruiken.

Er bestaat nog een andere verzamelmethode waarbij men uitgaat van een neerslag, dat urobiline absorbeert. Ik heb getracht na te gaan of op deze wijze ook kleine hoeveelheden urobiline aangetoond kunnen worden.

Toegepast werd de volgende methode: Urine werd met basisch loodacetaat behandeld; het neerslag gedroogd en gesuspendeerd in alcohol waaraan óf oxaalzuur (10 %) óf zwavelzuur (1 cc. op 100 cc. alcohol) was toegevoegd. Na filtratie kon in de vloeistof spectroscopisch urobiline aangetoond worden.

Bovendien heb ik nog langs anderen weg getracht urobilinogeen in kleine hoeveelheden op te sporen. Urine werd

---

[1]) Weitz. Journ. Pharm. Chim. **1**, 523 (1910).

geschud met dierlijke kool: de kool werd verzameld en met water uitgewasschen, vervolgens voorzichtig gedroogd. De kool werd in drie porties verdeeld en als volgt behandeld.

1e. portie: uitgekookt met chloroform.

2e. portie: geschud met verdunde alcholische ammoniak-oplossing.

3e. portie: uitgekookt met alcohol.

Op de gebruikelijke wijze werden daarna de drie vloeistoffen op urobiline onderzocht, echter met negatieve uitkomst.

Opsporen in faeces en dundarminhoud.

Hiervoor worden verschillende min of meer ingewikkelde methoden beschreven. Ook SCHLESINGER volgt geen eenvoudigen weg. Het lijkt mij overbodig deze hier ter sprake te brengen, want de door mij gevolgde werkwijze is zoo eenvoudig, dat de andere omslachtige methodes niet in aanmerking kunnen komen. Zooals reeds in het eerste hoofdstuk is beschreven worden de faeces (dit geldt ook voor dundarminhoud) met het reagens van SCHLESINGER samengewreven, daarna filtreert men en voegt een druppeltje jodiumtinctuur toe. Op 5 cc. filtraat is één druppel steeds voldoende; jodiumbindende stoffen schijnen hier niet voor te komen. Deze reactie is ook veel gevoeliger dan die van SCHMIDT, waarbij de faeces met sublimaat worden samengewreven; een roode kleur zou daarbij op urobiline wijzen.

Een enkele maal ontmoet men met de eenvoudige toepassing van SCHLESINGER's reagens bezwaren nl. wanneer gelijktijdig galkleurstof aanwezig is en in oplossing gaat. Het voorkomen van galkleurstof op zichzelf behoeft niet altijd een bezwaar te zijn, omdat zij, in den toestand waarin zij in faeces voorkomt, dikwijls niet oplosbaar is. Verkrijgt men echter na filtratie een groen filtraat of een filtraat, dat na toevoeging van jodium groen wordt dan is galkleurstof opgelost. Het spreekt vanzelf, dat in een groene vloei-

stof een optredende groene fluorescentie moeilijk waarneembaar is. In enkele gevallen is het bezwaar niet groot, omdat de fluorescentie onmiddellijk na de toevoeging van jodium optreedt, terwijl de groene kleur, door oxydatie der galkleurstof, pas eenige seconden later zichtbaar wordt. Ondervindt men storende werking van de galkleurstoffen dan gaat men als volgt te werk. Faeces worden samengewreven met water; daarna wordt gefiltreerd (het filtreeren levert soms moeilijkheden op: het filtraat behoeft echter niet volkomen helder te zijn). Dit filtraat wordt nu met natriumcarbonaat en calciumchloride behandeld ter verwijdering der galkleurstof. Vervolgens wordt dan op de gebruikelijke wijze onderzocht.

Opsporen in gal.

Bijzondere methoden worden hiervoor in de literatuur niet opgegeven. Dit moet wel verwondering wekken, want het opsporen is dikwijls verre van eenvoudig. Soms kan men gemakkelijk de galkleurstof door behandeling met natriumcarbonaat en calciumchloride verwijderen, maar niet altijd. BRAND[1]) gebruikt kalkmelk; ik kon mij echter overtuigen, dat dan dikwijls urobiline wordt tegengehouden.

Een algemeen geldende methode is niet aan te geven. Ik ging meestal als volgt te werk. Gal wordt met natriumcarbonaat en calciumchloride behandeld: het filtraat wordt op de gebruikelijke wijze onderzocht. Dikwijls is het filtraat nog sterk galkleurstofhoudend: toevoeging van een zinkzout en jodium veroorzaakt dan een groene, soms een rose, kleur (reactie op galkleurstof); een tevens optredende fluorescentie is dan moeilijk waar te nemen. In dergelijke gevallen ging ik er toe over om de gal te verdunnen met water. Nog betere uitkomst krijgt men, wanneer men met urine verdunt, waarvoor men dan natuurlijk een urine moet nemen, die met de gewijzigde methode van SCHLESINGER geen zichtbare fluorescentie geeft.

[1]) BRAND, Proefschrift Amsterdam 1899.

Opsporen in bloed.

Het opsporen van urobiline in bloed is niet eenvoudig. Ik heb getracht na te gaan, wat daarvan de oorzaak was. Wel is waar had ook SCHLESINGER dit reeds gedaan, waarbij hij vaststelde, dat de aanwezigheid van roode bloedlichaampjes storend werkt, maar SCHLESINGER's proeven werden verricht met mengsels van bloed en urobiline, terwijl men toch moet aannemen, dat in het lichaam wel urobilinogeen doch geen urobiline voorkomt.

Faeces werden met water samengewreven en gefiltreerd. Dit extract bleek, nadat het tienmaal met water verdund was nog een duidelijke reactie volgens SCHLESINGER's gewijzigde methode te geven. Alleen urobilinogeen was aanwezig. Gedefibrineerd runderbloed werd met dit extract vermengd in de verhouding: 10 deelen bloed 1 deel extract. Getracht werd het urobilinogeen terug te vinden door:

a. het bloed met de dubbele hoeveelheid alcohol te praecipiteeren en het filtraat op uribilinogeen te onderzoeken.

b. het bloed met de dubbele hoeveelheid aceton te praecipiteeren en het filtraat op urobilinogeen te onderzoeken.

c. het bloed met de dubbele hoeveelheid van SCHLESINGER's reagens te praecipiteeren en het filtraat op urobilinogeen te onderzoeken.

De uitkomst was bij *a* en *b* zeer zwak positief, bij *c* negatief.

In deze proeven had ik het bloed eerst 1½ uur met het extract laten staan. Nu werd opnieuw de proef gedaan onmiddellijk nadat het mengsel (bloed en extract) was gereed gemaakt. Ook thans werd slechts een uiterst zwakke fluorescentie verkregen. Om na te gaan of het mislukken der proef aan de roode bloedlichaampjes of aan het serum geweten moest worden, werden de roode bloedlichaampjes met physiologische zoutoplossing op de bekende wijze gewasschen. Ten slotte werd aan de suspensie van roode bloedlichaampjes weder extract van faeces toegevoegd. Te werk gaande volgens *a*, *b* en *c* werd

slechts een zwakke reactie verkregen. De reactie met *c* was ditmaal het sterkst.

Een andere proef werd genomen, waarbij gewasschen roode bloedlichaampjes in groote hoeveelheid aan urine (met duidelijk urobilinogeen) werd toegevoegd. In deze urine viel de reactie van SCHLESINGER veel minder sterk uit. Wanneer men daarentegen eerst de urine centrifugeerde en de reactie met de afgeschonken vloeistof uitvoerde werd een uitkomst verkregen ongeveer even sterk als in de niet met bloedlichaampjes behandelde urine. Vervolgens werden proeven genomen met bloedserum. Voegt men aan bloedserum urobilinogeen (in den vorm van een extract van faeces) toe, dan kan dit urobilinogeen steeds teruggevonden worden. Vermengt men urine met bloedserum dan blijkt, dat de urobilinereactie niet zwakker wordt dan overeenkomt met de verdunning door het toegevoegde serum veroorzaakt.

Uit dit alles volgt, dat de aanwezigheid van roode bloedlichaampjes in sterke mate de urobilinogeenreactie kan storen, echter wordt (dit blijkt uit de proeven waarbij de roode bloedlichaampjes door centrifugeeren worden verwijderd) het urobilinogeen door de roode bloedlichaampjes niet gebonden. Nu zijn al deze proeven gedaan of met gedefibrineerd bloed of met gewasschen roode bloedlichaampjes. De vraag of fibrine of wel de fibrinevorming storend werkt is nog niet beantwoord. De volgende proeven brengen ook hier een oplossing.

Uit den carotis van een konijn liet ik bloed vloeien in twee buisjes (*a* en *b*) die ieder 1cc. extract van faeces (waarin geen vrij urobiline voorkwam) bevatten. In ieder buisje kwam 4cc. bloed. De inhoud van buisje *a* werd na toevoeging van enkele glazen kralen geschud; *b* werd weggezet. Den volgenden dag werd van beide het serum onderzocht; de reactie viel positief uit, in beide proeven is gelijke sterkte. De fluorescentie trad pas op na toevoeging van jodiumtinctuur: urobiline was dus in dien tijd niet uit urobilinogeen ontstaan. Bij enkele vergelijkende proeven met dit materiaal bleek tevens, dat vol-

staan kon worden met toevoeging van een volume reagens even groot als het volume serum.

Uit een en ander volgt, dat wanneer men in bloed urobiline wil opsporen het noodzakelijk is de roode bloedlichaampjes te verwijderen. Men moet dus met het serum werken, hierop kan men onmiddellijk de veranderde werkwijze van SCHLESINGER toepassen.

Voor een dergelijk onderzoek heeft men intusschen vrij veel bloed noodig. Ik heb daarom een methode uitgewerkt, die de gelegenheid biedt in enkele druppels bloed urobilinogeen op te sporen. De methode is als volgt. Het bloed wordt eenvoudig door prikken in den vinger of in het oorlelletje verkregen. Men laat het bloed in capillaire buizen (iets ruimer van inwendige middellijn dan de buisjes van Mett) vloeien, lakt de uiteinden dicht en wacht tot het serum is uitgeperst. Nu legt men de buis op een stukje filtreerpapier, snijdt haar in het midden door en zorgt, dat het draadvormige stolsel even het papier aanraakt; het blijft daaraan vastkleven. Men kan nu beide helften van het buisje wegtrekken: het geheele stolsel bevindt zich nu op het filtreerpapier, terwijl het serum in de buis blijft. Dit serum is nog troebel, maar het kan thans gemakkelijk in een gewone handcentrifuge gecentrifugeerd worden (de capillaire buis is aan het eene uiteinde nog door lak gesloten). Nu snijdt men de buis boven de gesedimenteerde roode bloedlichaampjes af en houdt dus een buisje over uitsluitend gevuld met helder serum. Terloops merk ik hierbij op, dat men deze techniek steeds kan toepassen, wanneer men kleine hoeveelheden serum helder wil verkrijgen: ik gebruik dan ook deze werkwijze om serum te winnen voor de bepaling van den brekingindex. Het serum wordt nu in een zeer klein fleschje uitgeblazen: dit geschiedt eenvoudig door te blazen in een kleine pipet, waarvan de onderste opening zich juist boven de capillaire buis bevindt. Vervolgens wordt het capillair eenmaal met het reagens van Schlesinger gevuld, de inhoud wordt in het kleine fleschje geblazen. Men krijgt op deze wijze echter niet veel onopgelost zinkacetaat in het haarbuisje, daarom worden enkele kristal-

letjes nog aan de vloeistof toegevoegd. Door zwak schudden mengt men de vloeistoffen goed en laat de troebele massa nu weer in een capillaire buis opzuigen, deze wordt aan een zijde dicht gelakt en gecentrifugeerd; vervolgens wordt zij boven het sediment doorgesneden en nu terzijde bekeken, terwijl men het licht van een gasgloeilicht-lamp op de buis laat vallen. Het is het gemakkelijkst het buisje eenvoudig voor den spectroscooplamp te plaatsen. Is geen fluorescentie zichtbaar dan wordt de inhoud weer in een fleschje geblazen en zeer weinig jodiumtinctuur toegevoegd. Ik gebruik hiervoor jodiumtinctuur van 0,05 % en voeg zooveel toe als ongeveer met $^1/_{10}$ van het volume vloeistof overeenkomt. Na vermenging met jodiumtinctuur wordt de vloeistof opnieuw in de capilaire buis gebracht en op flurorescentie onderzocht. Bij voorkeur neemt men nu een buisje met een iets grootere doorsnede: een lengte van 1 cM. is voldoende. De geheele micro-methode neemt, afgezien van het centrifugeeren, slechts weinig tijd in beslag: zij is eenvoudiger dan men in verband met de beschrijving zou denken.

Opsporen in speeksel.

Hierover is niets bekend. Voegt men een weinig urobilinogeen houdende vloeistof bij speeksel dan is het urobilinogeen gemakkelijk terug te vinden door de gewijzigde reactie van SCHLESINGER. Bij geringe hoeveelheden kan men ook hier met capillairen werken.

Reactie op urobilinogeen.

Reeds is medegedeeld, dat er een reactie op urobilinogeen bestaat. Deze wordt als volgt uitgevoerd. Bij 5 cc. der te onderzoeken vloeistof voegt men eenige druppels van het reagens (2 % oplossing van p-dimethylamidobenzaldehyde in sterk zoutzuur). Een roode verkleuring zou op urobilinogeen wijzen. Sommige schrijvers raden aan de vloeistof met het reagens te verwarmen.

Vroeger heb ik[1]) reeds uiteengezet waarom deze reactie praktisch niet bruikbaar is. Ik som hier nog eens de elders reeds door mij vermelde bezwaren op en voeg er nog een enkele bij:

1e. Sommige urines geven met zoutzuur alleen reeds een roode verkleuring.

2e. De reactie is voor urine niet bruikbaar, wanneer de patient formaldehyde-afsplitsende geneesmiddelen (b.v. urotropine) heeft gebruikt.

3e. Verwarmt men eiwit- of peptonhoudende urine met het reagens dan treedt eveneens roodkleuring op.

4e. In extract van faeces komt steeds indol en skatol voor, die eveneens met het aldehyde reageeren.

5e. Het aldehyde reageert niet met urobiline, zoodat de hoeveelheid urobilinogeen, die in den tijd verloopen tusschen het loozen der urine en het verrichten van het onderzoek, is geoxydeerd aan de waarneming ontsnapt.

6. Dikwijls is de reactie in urine negatief, hoewel toch veel urobilinogeen aanwezig is.

Ter toelichting van dit laatste vermeld ik hier nog eens de reeds vroeger gepubliceerde proeven.

Bij een vergelijkend onderzoek heb ik meermalen urine aangetroffen, die volgens de gewijzigde methode van SCHLESINGER veel urobilinogeen bleek te bevatten en toch een geheel negatieve reactie met het aldehyde-reagens gaf. Merkwaardig is het, dat dit feit zich vooral voordoet bij de urobiline-houdende urine van suikerzieken, wanneer daarin tevens diaceetzuur voorkomt. Bijna alle urines van mijn diabetespatiënten, die blijkens de proef van SCHLESINGER sterke urobilinogenurie hadden (optreden der fluorescentie na toevoegen van jodiumtinctuur), gaven, wanneer zij tevens diaceetzuur bevatten, een negatieve uitkomst met het aldehyde-reagens. Er bestond hier dus een volkomen tegenspraak tusschen de gewijzigde reactie van SCHLESINGER en de aldehyde-reactie. Men zou nu in de eerste plaats de mogelijkheid kunnen opwerpen, dat deze urines in het geheel geen urobilinogeen bevatten en dat dus de reactie van SCHLESINGER onbetrouwbaar zou zijn.

Ten einde hierover een oordeel te krijgen werden mengsels gemaakt van een sterke urobilinogeen-houdende urine (afkomstig

[1]) Steensma. Ned. Tijdschr. Gen. (1914), I, 167.

van een patiënt, die kort te voren geelzucht had gehad) en van een der bovenbedoelde urines. Hieronder zal ik de negatief reageerende urine aanduiden met de letter A en de andere urine met de letter B.

De proef leerde nu het volgende:

A geeft met SCHLESINGER's reagens een zwakke fluorescentie. Na toevoeging van jodiumtinktuur wordt een zeer sterke fluorescentie verkregen.

A geeft met het aldehyde-reagens niet de minste roode verkleuring.

B geeft met SCHLESINGER's reagens een zwakke fluorescentie. Na toevoeging van jodiumtinktuur wordt een zeer sterke fluorescentie verkregen.

B geeft met het aldehyde-reagens een prachtige roode verkleuring.

Onderzoek der mengsels.

A.	B.	Reactie van SCHLESINGER na jodiumtoevoeging.	Reactie met het aldehydereagens.
5 cM³.	5 cM³.	Sterk positief.	Negatief.
4 „	5 „	„ „	„
3 „	5 „	„ „	„
2 „	5 „	„ „	„
1 „	5 „	„ „	„
0 „	5 „	„ „	Sterk positief.

Contrôleproef.

Water.	B.	Reactie van SCHLESINGER na jodiumtoevoeging.	Reactie met het aldehydereagens.
5 cM³.	5 cM³.	Duidelijk positief.	Sterk positief.
4 „	5 „	Zeer duidelijk positief.	„ „
3 „	5 „	Sterk positief.	„ „
2 „	5 „	„ „	„ „
1 „	5 „	„ „	„ „
0 „	5 „	„ „	„ „

Uit deze proef volgt dus, dat in urine A een stof moet voorkomen, die de reactie met het aldehyde-reagens verhindert. De

reactie van SCHLESINGER is dus betrouwbaar en de aldehyde-reactie onbetrouwbaar.

Welke stof stoort de reactie? In de eerste plaats kon aangetoond worden, dat toevoeging van suiker en aceton geen invloed heeft. Men zou kunnen denken aan diaceetzuur, doch ook deze stof stoort niet. Dit kan op twee wijzen bewezen worden. In de eerste plaats werd ook wel eens diaceetzuur-houdende urine aangetroffen, die blijkens proeven op bovenstaande wijze uitgevoerd, geen storende stoffen bevatte. Vervolgens bleek, dat, wanneer de urine A zóó lang gekookt werd, dat de reactie op diaceetzuur negatief uitviel, toch nog het vermogen om de aldehyde-reactie te storen bleef bestaan.

Men kan er zich gemakkelijk van overtuigen, dat in iedere urine, zij het dan ook in geringe hoeveelheid een stof voorkomt, die storend werkt op de aldehyde-reactie. Wanneer men nl. een urine neemt, die de reactie mooi geeft, en zoo'n urine verdunt met water bijv. in de verhouding van 5 urine tot 2 water, dan blijkt, dat meestal de met water verdunde urine de reactie ook nog zeer fraai geeft. Verdunt men echter de positief reageerende urine met andere urines ook in de verhouding van 5 tot 2, dan blijkt dat deze mengsels veel minder fraaie uitkomsten verschaffen. Soms treft men ook normale urine aan, die, toegevoegd aan urobilinogeen-houdende urine, het tot stand komen van de aldehyde-reactie geheel tegengaat. De stof, die storend werkt, is dus een normaal urinebestanddeel, dat, naar het schijnt, soms in grootere hoeveelheden wordt afgescheiden. Men kan het vermoeden uitspreken, dat deze onbekende stof een aldehyde-achtige natuur zal hebben, omdat toevoeging van aldehyden (bijv. formaldehyde) ook de reactie tegengaat. Intusschen bleek mij, dat ook nitrieten storend werken. Een onderzoek omtrent de aard van de storende stoffen acht ik praktisch van weinig belang; hoofdzaak is, dat door het ingestelde onderzoek duidelijk is gebleken, *dat de urobilinogeen-reactie met het aldehyde-reagens van* EHRLICH *onbetrouwbaar is.*"

Quantitatieve bepaling van urobiline.

Hiervoor bestaan verschillende methoden: men tracht het urobiline zoo zuiver mogelijk te verkrijgen en weegt de verzamelde kleurstof. Ook is er een spectrophotometrische methode.

Al deze methoden zijn onbetrouwbaar. Men weet zelfs niet of urobiline één stof is of de verzamelnaam voor de gezamenlijke oxydatie producten van urobilinogeen. Het streven om

bij bepalingen quantitatieve methoden te volgen verdient natuurlijk toejuiching, maar zulke methoden hebben weinig zin zoolang iedere gelegenheid ontbreekt om de afgescheiden stof, waarvan men het gewicht bepaalt, op haar zuiverheid te onderzoeken. Ook bij de spectrophotometrische methode bestaat het bezwaar, dat men nooit met urobiline als eenig kleurend bestanddeel heeft te maken. Hoe weinig beteekenis deze quantitatieve methoden hebben volgt reeds uit de sterk uiteenloopende cijfers, die de verschillende onderzoekers voor de afscheiding van urobiline bij den normalen mensch geven. De uiterste getallen zijn: 7,4 mgr. (GERHARDT) en 140 mgr. (HOPPE-SEYLER).

HOOFDSTUK IV.

VOORKOMEN EN ONTSTAAN VAN UROBILINE.

Voorkomen van urobilinogeen bij den mensch. — Urobilinogeen bij dieren. — Ontstaan van urobilinogeen in en buiten het lichaam. — De enterogene oorsprong van urobilinogeen.

Bij den mensch wordt onder normale omstandigheden in de faeces steeds urobilinogeen aangetroffen. Herhaalde malen heb ik nagegaan of in versche faeces ook urobiline voorkwam; dit was niet het geval. Laat men faeces eenigen tijd staan dan kan men, vooral wanneer zij wat licht van kleur zijn, opmerken dat zich een rose-roode kleurstof heeft gevormd: urobiline.

In meconium wordt geen urobiline aangetroffen, eigen onderzoek bevestigde dit reeds in de literatuur vermelde gegeven.

In faeces van zuigelingen is de eerste dagen geen urobiline aanwezig. Volgens FR. MÜLLER is het van den derden dag af aantoonbaar. Mijn eigen onderzoekingen leerden eveneens, dat de eerste twee levensdagen geen urobiline wordt aangetroffen, in de daarop volgende dagen steeds sporen. Bij oudere zuigelingen echter, ook al hebben zij de typische zuigelingen-luiers kan urobilinogeen worden gevonden. Klaarblijkelijk hangt een en ander samen met de darmflora, die bij zuigelingen een andere is dan bij oudere kinderen. Men kan gemakkelijk in de lichtgele zuigelingen-faeces naast geringe hoeveelheden urobilinogeen ruime hoeveelheden galkleurstof aantoonen. Men zou kunnen meenen, dat de geringe omzetting van de galkleurstof bij zuigelingen ook toegeschreven moet worden aan de grootere snelheid waarmede de darminhoud zich bij hen voortbeweegt. Dit is niet het geval. Ook jonge zuigelingen, die aan obstipatie lijden vertoonen faeces rijk aan niet veranderde galkleurstof.

In urine van den normalen mensch vindt men steeds sporen urobilinogeen (met uitzondering van den jongen zuigeling). Met de reactie van SCHLESINGER is de stof echter niet altijd eenvoudig aan te toonen. Een verzamelmethode toont steeds sporen aan; door enkele proeven heb ik mij daarvan overtuigd.

Ook in gal van den normalen mensch (de jonge zuigeling wederom uitgezonderd) wordt urobilinogeen aangetroffen. (Eigen waarnemingen bij patienten met galfistel en niet ontkleurde faeces; zie ook literatuur).

In speeksel van normale personen vond ik geen urobiline noch urobilinogeen.

Omtrent het voorkomen van urobiline bij dieren is slechts zeer weinig bekend. In faeces van honden komt urobilinogeen voor (literatuur en eigen waarnemingen). WESTER [1]) vermeldt, dat bij paarden, runderen en geiten de faeces onmiddellijk na de geboorte geen urobiline bevatten, na een paar dagen treedt urobilinogeen op. WESTER merkt verder op, dat het urobilinogeen gemakkelijk is aan te toonen zoolang de dieren uitsluitend van melk leven, worden de faeces later volumineuser dan is de reactie minder sterk.

Ten einde iets meer omtrent het voorkomen van urobiline (of urobilinogeen) in de faeces van dieren te weten te komen, onderzocht ik de ontlasting van verschillende dieren. De uitkomsten waren als volgt:

Chimpansee:	zeer veel.	Hond:	zeer veel.
Baviaan:	zeer veel.	Kat:	zeer veel.
Leeuw:	zeer veel.	Oliphant:	afwezig.
Poema:	zeer veel.	Kameel:	afwezig.
Bruine beer:	zeer veel.	Zebra:	afwezig.
Krokodil:	zeer veel.	Konijn:	afwezig.

Excrementen van papegaai en andere vogels: afwezig (wel werd dikwijls galkleurstof aangetroffen).

Excrementen van slangen. Hierbij moet men onderscheid maken tusschen de witte massa, die bijna geheel uit ac. uricum

---

[1]) WESTER. Tijdschr. v. Veeartsenijk. (1912) n°. 18.

bestaat en een massa, die na de maaltijden ontledigd wordt; deze laatste massa bestaat in hoofdzaak uit haren, schachten van vogelveeren en andere niet verteerde deelen van hun prooi. Urobiline of urobilinogeen werd niet aangetroffen.

Het valt op, dat dieren, die uitsluitend niet toebereiden plantenkost genieten geen urobilinogeen in de faeces hebben. Het onderzoek was dikwijls moeilijk door de groote hoeveelheden chlorophyl die in de faeces voorkwamen, waardoor het dikwijls niet mogelijk was een eventueel optreden de fluorescentie te zien.

Wat is nu de oorzaak van het niet optreden van urobilinogeen in de faeces van deze dieren? Hun plantaardige voeding?

Maar dan zou men ook bij de vegetarisch levende apen urobilinogeen-vrije faeces verwacht hebben. Toch heb ik voor alle zekerheid om na te gaan of de plantenkost oorzaak was van het niet optreden van urobilinogeen, de faeces van een vegetarisch levend mensch (lacto-vegetarier) onderzocht. Hierin vond ik veel urobilinogeen en geen galkleurstoffen. Zelfs heb ik toen eenige dagen streng vegetarisch geleefd (dus geen eieren, noch zuivelproducten): de faeces bleven urobilinogeenhoudend. Was de oorzaak van het niet optreden van urobilinogeen misschien te wijten aan de voeding met gras, hooi enz.? Ik ging toen konijnen voederen met brood, melk en filtreerpapier (dit laatste om hun de noodige hoeveelheid cellulose te geven). De verkregen faeces waren natuurlijk vrij van chlorophyl: zij gaven dus bij het onderzoek geen bijzondere moeilijkheden. Maar in deze faeces was noch urobilinogeen noch galkleurstof. Het alcoholisch extract was lichtgeel gekleurd. Opzettelijk heb ik toen dergelijke faeces samengewreven met zeer weinig menschelijke faeces. In dit mengsel kon urobilinogeen duidelijk aangetoond worden. Hiermede was bewezen, dat in konijnenfaeces geen stof voorkwam, die het aantoonen van urobilinogeen verhindert. Evenmin kon urobilinogeen aangetoond worden, wanneer de konijnen tevens met vleeschpoeder (door een catheter in de maag gebracht) gevoederd werden. Was misschien de kleurstof der konijnengal niet geschikt om

in urobiline veranderd te worden? Het antwoord op deze vraag werd op de volgende wijze verkregen. Bij een paar honden werd de ductus choledochus na dubbele onderbinding doorgebrand. Zulke honden krijgen spoedig icterus. Bij voldoende voorzorgsmaatregelen (zie later) worden de faeces spoedig urobilinogeen vrij. Aan dergelijke honden werd nu konijnengal toegediend; daarna trad zonder uitzondering urobilinogeen in de faeces op. De oorzaak moest dus niet in de aard van de konijnen-bilirubine gezocht worden. Nu werd, omgekeerd, aan konijnen gal van honden toegediend (urobilinogeen-vrij) afkomstig uit de galblaas van een hond met onderbonden ductus choledochus. De faeces bleven vrij van urobilinogeen. Men mocht dus wel aannemen, dat in den konijnendarm geen urobilinogeen werd gevormd. Inderdaad kon ik bij een konijn, die den geheelen dag gegeten had en toen gedood werd, nergens in den darm urobilinogeen aantoonen. Wanneer men de verkregen uitkomsten nog eens goed overweegt dan is er toch een ding, dat treft n.l. het feit, dat ook geregeld galkleurstof in de konijnenfaeces ontbreekt. Men zou de tegenwoordigheid dezer stof, waar urobilinogeen afwezig is, verwacht hebben (zooals b.v. bij zuigelingen). Maar deze overweging bracht ook de oplossing van het raadsel. De faeces der konijnen (en dit geldt voor vele herbivoren), zijn hard, droog; klaarblijkelijk wordt alle vloeistof in den darm geresorbeerd: de galkleurstof kan dus ook niet omgezet worden. Om de juistheid van deze onderstelling nader te toetsen ging ik konijnen voeren met brood en melk, dus zonder filtreerpapier. Het is bekend, dat konijnen zoo'n voeding niet lang verdragen: zij krijgen spoedig door verstopping ileus. De faeces na een dergelijke voeding verkregen waren breiachtig en rijk aan urobilinogeen. Wij komen dus tot de slotsom, dat in het algemeen bij zoogdieren in den dikken darm urobilinogeen ontstaat, indien men slechts het indrogen des faeces verhindert. De aard van het bilirubine (aangenomen, dat verschillende diersoorten een verschillend bilirubine hebben) is klaarblijkelijk van geen belang. Deze proeven verklaren tevens waarom WESTER bij de jonge kal-

veren gemakkelijk urobiline kon aantoonen, terwijl dit moeilijker werd wanneer de dieren niet meer uitsluitend melkvoeding kregen.

Onderzoekingen over het voorkomen van urobilinogeen in de urine van dieren heb ik op een enkele uitzondering na niet verricht. Ik kon geen urobilinogeen aantoonen in de urine van konijnen, en, althans niet op de gewone wijze, met de reactie van SCHLESINGER, in de urine van paarden. WESTER zegt, dat bij paarden en runderen slechts uiterst geringe hoeveelheden urobiline in de urine voorkomen; alleen bij kalveren van drie tot veertien dagen komt een vrij sterke urobilinurie voor.

Over het voorkomen van urobilinogeen in gal leerden mijn proeven het volgende:

Konijnengal: niet aangetroffen.

Hondengal: urobilinogeen aanwezig.

Rundergal: zeer wisselend, het aantoonen is hier dikwijls moeilijk (zie vorig hoofdstuk).

Varkensgal: urobilinogeen aanwezig, echter niet veel. Ook hier is het moeilijk aan te toonen.

Verschillende onderzoekingen heb ik verricht met betrekking tot het ontstaan van urobilinogeen. Zulke proeven zijn intusschen voor een deel ook reeds in de literatuur beschreven. Zoo heeft men kunnen aantoonen, dat wanneer men gal, met een spoor faeces geënt, in de broedstof plaatst bilirubine in urobilinogeen wordt veranderd. Zoo eenvoudig als het in de literatuur vermeld staat is echter de zaak niet. Ik vond in het kort het volgende:

Gal (rund) gesteriliseerd of niet gesteriliseerd, met een weinig faeces geënt levert slechts sporen urobilinogeen. Er is nog veel onveranderde galkleurstof. De uitkomsten veranderen niet wanneer men enkele stukjes lever of nier toevoegt. Iets meer urobiline wordt verkregen, wanneer men fijn gesneden darm toevoegt. In een reeks andere proeven werd in plaats van gal urine (vrij van urobilinogeen) gebruikt. Onder bovenstaande omstandigheden kon geen vorming van urobilinogeen worden waargenomen. Geheel anders waren de uitkomsten, toen de

geënte gal (of de icterische urine) in een later dichtgebonden darmlis werd gebracht. Na twintig uur was alle galkleurstof verdwenen: urobilinogeen duidelijk aantoonbaar. Dezelfde uitkomst werd verkregen, wanneer een urineblaas op gelijke wijze met gal of galkleurstofhoudende urine werd gevuld. Daarentegen trad geen urobilinogeenvorming op, wanneer de vloeistoffen in een condoom werden gebracht. Wat is de oorzaak van deze verschillen? Oorspronkelijk meende ik het een en ander te kunnen verklaren door aan te nemen, dat in de gesloten darmlis of in de blaas de anaerobische processen beter tot hun recht komen. De condoomproef zou hier wel eenigszins tegen pleiten, maar daartegenover kan aangevoerd worden, dat de aanwezigheid van levende cellen (de proef werd gedaan met blaas en darmen van een pas gedooden hond; met runderdarmen waren de uitkomsten minder fraai) gunstig is voor anaerobische processen. Intusschen bleek mij later, dat wanneer men aan gal pepton toevoegt de urobilinogeenvorming ook plaats kan hebben zonder opsluiting in darm of blaas. (Proeven met rundergal en varkensgal). Vermoedelijk hebben dus blaas en darm in mijn proeven alleen den rol van eiwitgever vervuld.

Het staat dus vast, dat buiten het lichaam onder verschillende omstandigheden door inwerking van micro-organismen uit bilirubine urobilinogeen kan ontstaan.

Over de vorming van urobilinogeen in het darmkanaal bij dieren werden nog de volgende waarnemingen en proeven gedaan.

1. Bij honden waarbij ik een galfistel had aangelegd en tevens den ductus cholebochus had onderbonden en doorgebrand, werd dikwijls vrij veel urobilinogeen in de faeces aangetroffen. Dit geschiedde vooral, wanneer de honden eenigen tijd niet voor proeven werden gebruikt. Werd de hond geregeld in zijn toestel gezet en de afgescheiden gal opgevangen, dan waren de faeces dikwijls vrij van urobilinogeen. Ging men het oplikken der gal tegen door de dieren

te muilbanden dan werden ook urobilinogeen-vrije faeces verkregen.

2. Vele waarnemingen werden gedaan bij icterische honden, waarbij de ductus choledochus dubbel onderbonden en doorgebrand was. Aanvankelijk gelukte het niet om de feaces geregeld urobilinogeen-vrij te krijgen. De oorzaak werd spoedig ontdekt. De dieren, die zich met hun icterische urine bevuilden, lekten zich schoon en kregen daardoor urobirubine naar binnen. Werden zij gemuilband dan ontbrak urobilinogeen, liet men eenigen tijd den muilband weg dan kon urobilinogeen weer aangetroffen worden. Deze honden werden tevens gebruikt voor de hierboven beschreven proeven met konijnengal.
3. Een gemuilbande hond met urobilinogeen-vrije faeces vertoonde na eenigen tijd urobilinogeen in de faeces en tevens bloed. Bij sectie werd een maagbloeding gevonden, veroorzaakt door ulceraties van het maagslijmvlies. De verklaring van het vinden van urobilinogeen is hier eenvoudig: door de bloeding was galkleurstofhoudend bloed in het darmkanaal aangebracht.
4. Een gemuilbande hond met onderbonden ductus choledochus vertoont vrij plotseling veel urobilinogeen in de faeces. Bij sectie bleek, dat de sterk uitgezette ductus choledochus zich tegen het duodenum had aangelegd waarbij een perforatie-opening tusschen galwegen en duodenum was ontstaan.

Wij zullen nu de theoretische zijde van het urobiline-vraagstuk gaan bespreken. Zonder twijfel ontstaat urobilinogeen in het darmkanaal. Voor den enterogenen oorsprong van urobiliogeen kan men de volgende gronden aanvoeren:

1e. De stof wordt in groote hoeveelheden in het darmkanaal gevonden, terwijl zij niet aanwezig is in de levensmiddelen, die wij gebruiken.

2e. Zij wordt niet aan het darmkanaal door secreten toegevoerd, want alleen de gal bevat urobilinogeen, doch

in een hoeveelheid veel geringer dan overeenkomt met de hoeveelheid in de faeces aangetroffen.

3e. Urobilinogeen is in geringe hoeveelheid in den dunnen darm aanwezig, in groote hoeveelheid in den dikken darm.

De stof waaruit urobiline ontstaat is de gal. De bewijzen zijn de volgende: (zie hiervoor ook de opgaven in de literatuur en mijn proeven in dit hoofdstuk beschreven; enkele literatuuropgaven zijn ook nog in hoofdstuk VII bij de pathologische urobilinurie besproken).

1e. Wanneer geen gal in het darmkanaal komt zijn de faeces vrij van urobilinogeen.

2e. Wanneer langs natuurlijken weg geen gal in het darmkanaal komt en gal per os wordt toegevoerd is urobilinog een in de faeces aantoonbaar.

3e. Wanneer langs natuurlijken weg geen gal in het darmkanaal komt doch galkleurstofhoudende producten (icterische urine of icterisch bloed) in de darmen komen, is wederom urobilinogeen aantoonbaar.

4e. Uit gal kan onder gunstige omstandigheden door bacterienwerking urobilinogeen ontstaan.

De stof waaruit urobilinogeen ontstaat is de galkleurstof. De bewijsgronden zijn:

1e. Icterische urine en icterisch bloed in het darmkanaal gebracht doen daar urobilinogeen ontstaan.

2e. Bilirubine kan door bacterienwerking in urobilinogeen worden veranderd.

Voor de juistheid der meening, dat bij deze processen alleen bacteriënwerking in het spel is, kan worden aangevoerd:

1e. Het feit, dat meconium geen urobilinogeen bevat.

2e. Het feit, dat de eerste dagen na de geboorte in de faeces van den zuigeling wel galkleurstof doch geen urobilinogeen voorkomt.

Wij komen dus tot deze gevolgtrekking: In het darmkanaal, en wel in hoofdzaak in den dikken darm, ontstaat

urobilinogeen door inwerking van micro-organismen op bilirubine. Nu komt intusschen urobilinogeen ook voor in urine en in gal. Wat is de herkomst van dit urobilinogeen? Ook dit urobilinogeen is afkomstig uit het darmkanaal en wel om de volgende redenen.

1e. Wanneer geen urobilinogeen in het darmkanaal wordt gevormd is de gal vrij van urobilinogeen. In de literatuur komen hieromtrent eenige opgaven voor. In zuigelingengal is geen urobilinogeen. In konijnengal vond ik het niet en evenmin in hondengal, wanneer de ductus choledochus was onderbonden.

2e. Wanneer geen urobilinogeen in het darmkanaal wordt gevormd is de urine vrij van urobilinogeen. Zoo bevat de urine van zuigelingen geen urobilinogeen. Verschillende gevallen van urobiline (urobilinogeen) vrije urines bij patienten met icterus en afgesloten ductus choledochus zijn beschreven. Zelf kon ik ook een dergelijk door sectie bevestigd geval waarnemen.

3e. Wanneer de pathologische-anatomische omstandigheden, die de belemmering van den galafvoer naar het darmkanaal veroorzaken, blijven voortduren, kan toch in de urine urobilinogeen optreden zoodra door toevoer van gal per os de gelegenheid tot urobilinogeenvorming in het darmkanaal weder bestaat. De bekende proef van Fr. Müller, reeds in het eerste hoofdstuk genoemd, bewijst dit. Echter moet ik naar aanleiding van dezen proef een enkele opmerking maken. Het oorspronkelijk stuk van Fr. Müller heb ik niet ter inzage kunnen krijgen. Volgens de literatuur gebruikte hij urobiline-vrije varkensgal. Hoe deze gal urobiline-vrij is verkregen, wordt echter niet vermeld. Ik vermoed dus, dat Fr. Müller de varkensgal voor urobiline-vrij houdt. Intusschen kon ik aantoonen, dat ook in varkensgal wel degelijk een spoor urobilinogeen voorkomt. Het kon echter alleen aangetoond worden door de varkensgal met urobilinogeen-arme urine te verdunnen, waarna de

galkleurstof volgens Huppert-Salkowski werd verwijderd; het galkleurstofvrije filtraat werd onderzocht.

Over alles wat hierboven is meegedeeld heerscht tegenwoordig geen verschil van meening. De enterogene oorsprong van urobilinogeen, onverschillig of deze stof voorkomt in faeces, gal of urine, staat vast. Maar geldt dit ook voor pathologische omstandigheden? M. a. w. is urobilinogeen, dat wij onder pathologische omstandigheden dikwijls sterk vermeerderd in de urine aantreffen, ook in laatste instantie afkomstig uit het darmkanaal? Dit is nog een strijdvraag. Er zijn nog onderzoekers, hoewel hun aantal steeds minder schijnt te worden, die meenen, dat onder pathologische omstandigheden urobilinogeen ook buiten het darmkanaal zou kunnen ontstaan. Een uitvoerige bespreking van den oorsprong van het urobilinogeen bij zieken gevormd, kan echter pas met vrucht geschieden wanneer eerst de pathologische urobilinurie is behandeld.

HOOFDSTUK V.

ONSCHULDIGE UROBILINURIEËN.

Orthostatische urobilinurie. — Urobilinurie bij suikerziekte. — Hongerurobilinurie. — Urobilinurie en dieet.

Tot voor korten tijd meende men, dat sterke urobilinurie steeds als een pathologisch verschijnsel beschouwd moest worden. Wel is waar heeft GRIMM [1]) onderzoekingen, die straks uitvoerig besproken zullen worden, medegedeeld, waaruit blijkt, dat urobilinurie soms afhankelijk is van de voeding, maar aan deze mededeeling is weinig aandacht geschonken, terwijl men nooit getracht heeft door nieuwe onderzoekingen de juistheid van GRIMM's bewering te staven. Ik heb nu in de loop van mijn urobiline-studies verschillende vormen van urobilinurie kunnen vaststellen, vormen waaraan men moeilijk den naam van pathologische urobilinurie kan geven. Daarom vat ik ze samen onder den naam onschuldige urobilinurieën.

De eerste vorm is de orthostatische urobilinurie. Ik [2]) beschreef deze eenige jaren geleden. Hieronder laat ik enkele mededeelingen uit die beschrijving volgen.

Eenige jaren geleden was ik in de gelegenheid de urine van een 16-jarigen volkomen gezonden jongen te onderzoeken en vond daarin tot mijn verrassing een groote hoeveelheid eiwit en bovendien zeer veel urobiline. De eiwitafscheiding kan hier echter verder buiten bespreking blijven, omdat bij nader onderzoek bleek, dat men hier te maken had met orthostatische albuminurie. Herhaaldelijk heb ik sinds dien

---

[1]) GRIMM. Virch. Arch. 246 (1892).

[2]) STEENSMA. Ned. Tijdschr. Gen. (1914) I, 248.

tijd de urine van dien jongen onderzocht. Nooit werden cylinders of roode bloedlichaampjes aangetroffen, steeds bleek de albuminurie een orthostatisch karakter te hebben. Afgezien van een ooraandoening is de jongen tot op heden steeds gezond gebleven, terwijl bovendien geen afwijkingen van hart, longen of buikorganen gevonden worden.

Bij de onderzoekingen omtrent het karakter der eiwitafscheiding werd ook steeds op urobiline onderzocht en nu kwam het zeer merkwaardige feit voor den dag, dat ook de urobilinurie van orthostatischen aard was. In de nachturine, of in urine geloosd na een periode van rust, werd bijna nooit een vermeerderd urobilinegehalte gevonden, terwijl de urine overdag geloosd zoo goed als altijd zeer veel urobiline bevatte. Daarbij hield de sterkte der urobiline-afscheiding niet gelijken tred met de sterkte van de eiwitafscheiding. Evenals bij orthostatische albuminurie het eiwitgehalte sterk schommelt, was ook hier in de verschillende porties (het onderzoek loopt over eenige honderden porties urine in de laatste drie jaar) de hoeveelheid urobiline steeds zeer wisselend. Galkleurstoffen werden nooit aangetoond; de jongen heeft vroeger nooit icterus gehad.

Men heeft hier dus te maken met een tot heden geheel onbekend verschijnsel, waaraan men den naam van *orthostatische urobilinurie* zou kunnen geven.

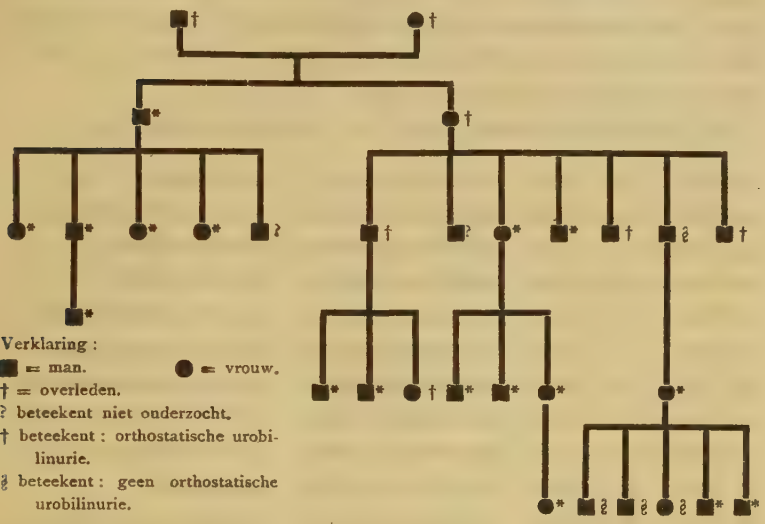
Verder ben ik in de gelegenheid geweest de urine te onderzoeken van de ouders van dezen jongen, van een zuster en een broer. Bij den vader kwam het verschijnsel niet voor, bij de moeder en de twee kinderen echter wel, zoodat met recht van een familiair karakter der urobiline-afscheiding gesproken kan worden. Aangezien de andere gevallen van orthostatische urobilinurie niet alle met eiwitafscheiding gepaard gingen, kan men dus aannemen, dat de orthostatische albuminurie, die bij den jongen ook gevonden is, met de orthostatische urobilinurie niets te maken heeft.

Kort geleden kon ik een tweede geval ontdekken.

Het betrof een flinken, gezonden 23-jarigen man, die eenige jaren geleden een maagzweer gehad zou hebben. Bij physisch onderzoek was thans niets meer bij hem te vinden; de ontlasting bevatte geen bloed. De urine bevatte een zeer groote hoeveelheid urobilinurie. Ook hier zijn talrijke porties onderzocht, en bleek eveneens de urobilinurie een orthostatisch karakter te hebben. Verder bleek, dat ook in de familie van dezen persoon een zeer groot aantal gevallen van orthostatische urobilinurie voorkwamen. Eiwit werd in de urine van al deze personen niet aangetroffen. Ik voeg hierbij een stamboom van deze familie, waaruit blijkt, hoe dikwijls het verschijnsel in deze familie voorkomt. Van twee leden der familie, die buiten Europa wonen, kon de urine niet onderzocht worden. Bijzonderen dank ben ik met betrekking tot het onder-

zoek verschuldigd aan den heer KOOPMAN, cand. arts, die enkele leden dezer familie, die in Engeland woonachtig waren, persoonlijk heeft opgezocht en daar de urine heeft gecontroleerd.

Familie X.



Ik vestig de aandacht er op, dat het orthostatisch karakter niet altijd zoo duidelijk is als bij de orthostatische albuminurie ten opzichte der eiwitafscheiding. Dit is begrijpelijk. Immers bij iemand, die orthostatisch albuminurie heeft, wordt bij liggende houding onmiddellijk normale urine afgescheiden. Wanneer men dus na het aannemen der liggende houding de eerste portie, die geloosd wordt (en die dus nog gedeeltelijk urine bevat afkomstig van blaas en nierbekken, afgescheiden tijdens het niet liggend doorgebrachte tijdperk) buiten beschouwing laat, dan zijn de volgende porties eiwitvrij. Bij de orthostatische urobilinurie zijn de verhoudingen niet altijd zoo eenvoudig. De porties geloosd in liggende houding vertoonen spoedig een verminderd urobilinegehalte, maar soms is dit toch wel eens hooger dan normaal. Het kan dan zijn, dat pas later de porties geheel

normaal worden. Een enkele maal vindt men ook bij rechtopstaande houding wel eens normale waarden.

Onlangs heb ik bij een persoon, die de welwillendheid had zich voor dieetproeven beschikbaar te stellen urobilinurie ontdekt. Het geval betrof een volkomen gezond 39-jarig man. Het vermoeden lag dus reeds voor de hand, dat men hier met een orthostatische urobilinurie te maken zou hebben. Inderdaad bleek dit zoo te zijn.

Bij genoemd persoon werd het volgende gevonden:

20 Nov.	7.30 v.m.	urobilinegehalte	normaal.
20 Nov.	8.40 n.m.	urobilinegehalte	iets vermeerderd.
20 Nov.	9.— n.m.	urobilinegehalte	vermeerderd.
26 Nov.	11.45 n.m.	urobilinegehalte	vermeerderd.
27 Nov.	7.— v.m.	urobilinegehalte	iets vermeerderd.
27 Nov.	5.— n.m.	urobilinegehalte	iets vermeerderd.
27 Nov.	8.— n.m.	urobilinegehalte	sterk vermeerderd.
27 Nov.	11.— n.m.	urobilinegehalte	sterk vermeerderd.
28 Nov.	8.— v.m.	urobilinegehalte	iets vermeerderd.
28 Nov.	5.— n.m.	urobilinegehalte	normaal.
28 Nov.	7.30 n.m.	urobilinegehalte	sterk vermeerderd.
28 Nov.	10.30 n.m.	urobilinegehalte	vermeerderd.
29 Nov.	8.— v.m.	urobilinegehalte	normaal.
29 Nov.	5.— n.m.	urobilinegehalte	normaal.
29 Nov.	8.— n.m.	urobilinegehalte	sterk vermeerderd.
29 Nov.	11.— n.m.	urobilinegehalte	sterk vermeerderd.

Op 26 Nov. was de gewone levenswijze gevolgd. Op 27, 28 en 29 Nov. een dieet gebruikt in hoofdzaak bestaande uit koolhydraten en vet. Om nu verder na te gaan of hier werkelijk orthostatische urobilinurie in het spel was werden bij gewone voeding wederom porties urine verzameld.

1 Dec. 9.— n.m.: urobilinegehalte vermeerderd.

Onmiddellijk na het urineeren ging de proefpersoon naar bed. In bed urineerde hij te

10.30 n.m.: urobilinegehalte vermeerderd.

en vervolgens op

2 Dec. 8.— v.m.: urobilinegehalte normaal.
's Avonds werd opnieuw de proef genomen.
9.— n.m. urobilinegehalte sterk vermeerderd.
Hierna bedrust, de volgende porties zijn gedurende dezen rust geurineerd:
11.— n.m.: urobilinegehalte vermeerderd.
4.— 's nachts: urobilinegehalte iets vermeerderd.
7.— 's morgens: urobilinegehalte normaal.

Of dit geval ook een familair karakter droeg heb ik niet kunnen nagaan; twee zoontjes (7 en 9 jaar) van den genoemden persoon hadden geen vermeerderd urobilinegehalte.

Bij orthostatische urobilinurie is de urine nooit donkerder van kleur dan met het s.g. der urine overeenkomt. In het laatste hier beschreven geval van orthostatische urobilinurie heb ik tevens van de porties, die zeer veel urobiline vertoonden, de oppervlaktespanning bepaald. Over de beteekenis en de techniek van deze bepaling zal later gesproken worden. Thans wil ik alleen volstaan met de mededeeling, dat sterke verlaging van de oppervlaktespanning zou kunnen wijzen op de aanwezigheid van galzure zouten. Zoo'n sterke verlaging werd niet gevonden.

Een tweede vorm van urobilinurie is eveneens door mij [1]) reeds vroeger vermeld. Ik merkte op, dat lijders aan suikerziekte dikwijls urobilinurie vertoonden. Het bleek, dat deze urobilinurie verband hield met het diëet. Aan mijn vroegere mededeelingen hierover ontleen ik het volgende:

„Het is mij gebleken, dat men met betrekking tot het voorkomen van urobiline de suikerzieken in twee groepen kan verdeelen:
a. Diabeteslijders, die nooit het verschijnsel van urobilinurie vertoonen.
b. Diabeteslijders, die nu en dan gedurende zeer korten tijd sterke urobilinurie hebben.
Men zou nog een derde groep kunnen opstellen en daaronder die gevallen brengen, waarbij blijvend of wel gedurende zeer langen tijd

[1]) Ned. Tijdschr. Geneesk. (1912) II n°. 16.

urobilinurie wordt waargenomen. Maar deze gevallen zijn volstrekt niet merkwaardig; de urobilinurie is dan eenvoudig afhankelijk van een of andere complicatie (bijv. bij diabetes en levercirrhose; diabetes en acute infectieziekten enz.).

Ten opzichte van de eerste groep deel ik mede, dat hierin zoowel lichte als zware gevallen voorkomen, gevallen met en gevallen zonder acidosis. Ook de tweede groep bevat lichte en zware gevallen en beoordeeld naar de tolerantie of wel naar den graad van den acidosis is er geen verschil te bespeuren tusschen hen, die in de eerste, en die, welke in de tweede groep thuis behooren. Evenmin speelt ouderdom, geslacht of duur der ziekte eenige rol. Met betrekking tot de urobilinurie van diabeteslijders kon ik twee merkwaardigheden vaststellen. In de eerste plaats het sterk wisselend karakter. Onderzoekt men de urine van dag tot dag, dan ziet men soms plotseling urobilinurie optreden, die steeds zeer sterk is, om na enkele dagen, soms weer na één dag, geheel te verdwijnen. Men kan urobilinurie zien optreden bij een gering of een verhoogd suikergehalte, bij een geringe acetonurie en ook bij sterke acidosis. Aanvankelijk scheen het niet mogelijk om de urobilinurie met eenig ander verschijnsel in verband te brengen. Later bleek echter toch een verband te bestaan met het diëet. Diabeteslijders, die zoo nu en dan urobilinurie hadden, vertoonden dit verschijnsel bijna steeds, wanneer zij een z.g. groentedag moesten houden. Na de groentedagen hield het verschijnsel bij sommigen terstond, bij anderen pas na eenige dagen op. Zooals ik reeds heb opgemerkt, werd dit verschijnsel bijna regelmatig gevonden, hoewel ook tusschenbeide buiten de groentedagen urobilinurie van zeer korten duur optrad."

Later heb ik de gevallen waarbij buiten de groentedagen een kort durende urobilinurie werd gevonden nader bestudeerd. Vele van deze gevallen laten zich echter ook tot de „groentedagurobilinurie" terugbrengen. De waarnemingen betroffen gevallen, waarbij de urobilinurie pas duidelijk op den dag volgende op een groentedag tot uiting kwam of gevallen, waarbij de patient om een of andere reden zeer weinig voedsel had gebruikt. Bij sommige patienten blijft de urobilinurie, wanneer zij eenmaal is opgetreden, dagenlang bestaan, vooral wanneer op de groentedagen haverdagen volgen.

UROBILINURIE OPTREDENDE NA EEN GROENTEDAG.

Ruim 30 jarige vrouw, ernstige diabetes, tolerantie negatief.
8 Nov. Streng dieet: Urobilinegehalte normaal.

9 Nov. Groentedag: Urobilinegehalte normaal.
10 Nov. Streng dieet: Urobilinegehalte sterk vermeerderd.
11 Nov. Streng dieet: Urobilinegehalte normaal.

UROBILINURIE GEDURENDE EENIGE DAGEN, BEGINNENDE OP EEN GROENTEDAG.

De waarneming betreft een ongeveer 60 jarige vrouw met suikerziekte in zeer ernstigen graad. Tolerantie voor koolhydraten negatief.

27 Sept. Streng dieet: Urobilinegehalte normaal.
29 Sept. Groentedag: Urobilinegehalte iets vermeerderd.
30 Sept. Groentedag: Urobilinegehalte sterk vermeerderd.
1 Oct. Haverdag: Urobilinegehalte zeer sterk vermeerderd.
2 Oct. Haverdag: Urobilinegehalte sterk vermeerderd.

Op dezen tweeden haverdag gebruikte patiente zeer weinig voedsel; daarom werd de haverkuur niet met een groentedag geëindigd; op 3 Oct. (urine van dien dag niet onderzocht) streng dieet.

4 Oct. Streng dieet: Urobilinegehalte normaal.
5 Oct. Streng dieet: Urobilinegehalte normaal.

Aan een derden vorm van onschuldige urobilinurie, die nog niet door mij is gepubliceerd, wil ik den naam van hongerurobilinurie geven. Sinds jaren heb ik de gewoonte de urine van mijn patienten ook steeds op urobiline te onderzoeken. Ik vond dan wel eens urobilinurieën, die ik klinisch niet kon verklaren. Doch naarmate het materiaal toenam werd het een en ander duidelijker. Zoo kon uit de groep van klinisch niet begrijpelijke urobilinurieën reeds de urobilinurie bij diabetes als afzonderlijk type afgescheiden worden. Maar ook bij maagzweer vond ik nog al eens urobilinurie van tijdelijken aard. Toen eenmaal mijn aandacht daarop werd gevestigd bleek spoedig onder welke voorwaarden de urobilinurie optrad. In enkele gevallen, werd de urobilinurie door verwikkelingen verklaard; daarnaast echter kon een bepaald type vastgesteld worden. Urobilinurie bij ulcus-patienten treedt alleen op in het begin van een strenge ulcuskuur. Meestal vindt men dan ook acetonurie Tot goed begrip van het een en ander dient, dat ik bij een zeer strenge ulcuskuur den eersten dag alleen geef het wit

van eenige eieren, later een paar geklutste eieren, vervolgens eieren en room enz. Zoodra meer voeding gegeven wordt verdwijnt de urobilinurie. De vochtopname speelt hier geen rol, want de urobilinurie kwam zoowel voor in gevallen waar tevens een druppelclysma werd toegediend als in gevallen waarbij van dit hulpmidel geen gebruik werd gemaakt. Het druppelclysma zelf kan niet de oorzaak der urobilinurie zijn, want bij toediening van een druppel clysma zonder belangrijke voedselbeperking werd geen urobilinurie gevonden. Ook in gevallen waar geen ulcus bestond, doch waarbij om een of andere reden gehongerd werd vond ik urobilinurie. Met recht kan ik hier dus spreken van een hongerurobilinurie. De hongerurobilinurie is niet constant; ik heb den indruk gekregen, dat zij het gemakkelijkst optreedt, wanneer ook acetonurie aanwezig is. Van de acetonurie als zoodanig is zij echter niet afhankelijk. Dit leert de ervaring bij diabetes, waar acetonurie maandenlang kan bestaan zonder dat urobilinurie optreedt, tenzij men een groentedag inschakelt (zie hierboven). Mijn waarneming vindt bovendien een bevestiging in de literatuur. Immers HILDEBRANDT[1]) vermeldt, dat hij bij een hongerkunstenares naast acetonurie ook urobilinurie vond.

Aan menigeen zal zich bij het lezen van het bovenstaande de vraag opdringen: Is er verband tusschen de beschreven urobilinurie bij diabetes en de hongerurobilinurie. Inderdaad zijn er veel punten van overeenkomst. De groentedagen toch zijn voor een deel als hongerdagen te beschouwen. Het diëet bestaat uit eenige porties groenten met vet (boter). Soms geef ik daarbij ook nog 1 of 2 eieren. Maar in ieder geval is de voeding toch, wat de calorieënwaarde betreft, onvoldoende.

Tot zooverre de overeenkomst. Het verschil tusschen beide typen bestaat hierin, dat de diabeteslijder dikwijls na of tijdens een hongerdag (groentedag) urobilinurie vertoont, terwijl een normaal persoon (of lijder aan ulcus ventriculi)

---

[1]) HILDEBRANDT. Ztschr. Klin. Mediz. **59**, 371, (1906).

eenige dagen zijn hongerdieet moet hebben alvorens urobilinurie optreedt. Maar toch behoeft dit geen principieel verschil te zijn. Ik merkte hierboven reeds op, dat de hongerurobilinurie meest gepaard gaat met acetonurie. De diabeteslijder nu heeft of krijgt spoedig acetonurie. Dit symptoom wijst op een gebrek aan beschikbare koolhydraten (glycogeen). Neemt men dit in aanmerking, dan komt men tot de slotsom, dat tusschen beide vormen van urobilinurie — de urobilinurie bij diabetes en de hongerurobilinurie — geen principiëel verschil bestaat. Zij ontstaan waarschijnlijk door onvoldoende of ondoelmatige voeding bij individuen, die geen of slechts een geringe glycogeenreserve hebben.

Zoo komt men van zelf tot de vraag of er verband bestaat tusschen voedselopname en urobilinurie. Deze vraag is reeds jaren geleden reeds door GRIMM opgeworpen, maar zijn onderzoekingen schijnen nooit de aandacht der klinici getrokken te hebben. Tot voor korten tijd waren ook mij deze onderzoekingen onbekend. Toen ik ten behoeve van deze studie reeds bezig was met proefnemingen over dieet en urobilinurie raakte ik met GRIMM's mededeelingen bekend.

GRIMM zegt, dat gedurende den hongertoestand de afscheiding van urobiline zeer gering is. Dit schijnt in strijd met mijn waarnemingen, maar GRIMM heeft uitsluitend een toestand op het oog, waarbij gedurende 24 uur geen voedsel werd verstrekt. Hierboven vermeldde ik reeds, dat de urobilinurie bij hongeren pas na eenige dagen optreedt. Waarnemingen hieromtrent heeft GRIMM niet gedaan. Verder heeft GRIMM verschillende porties urine bij gezonde personen onderzocht. De eerste morgenurine (dus de urine, die tijdens de nacht wordt afgescheiden) bevat altijd weinig urobiline; ook tijdens het tijdperk, dat de spijzen in de maag vertoeven bestaat er slechts een geringe urobilineafscheiding. Deze neemt echter daarna toe; zij kan volgens hem vrij belangrijk worden. Bij ruime maaltijden en bij het gebruik

van moeilijk verteerbare spijzen is van deze vermeerderde urobiline-afscheiding niets te bemerken. Nu heb ik herhaaldelijk bij zieken (zie volgend hoofdstuk) de urine op urobiline (urobilinogeen) onderzocht, maar het is mij daarbij nooit opgevallen, dat er een verband tusschen urobilineafscheiding en het gebruik van voedsel bestond. Klaarblijkelijk zijn de maaltijden, zooals wij ze gebruiken in den regel niet van dusdanige samenstelling, dat zij een duidelijke urobilinurie tengevolge hebben. Een sterke urobilinurie zou echter na het gebruik van eieren of rauw vleesch ontstaan. De eieren moeten daarbij rauw of zacht gekookt genuttigd worden. GRIMM gaf proefontbijten of proefmaaltijden bestaande uit 3 tot 6 rauwe of zacht gekookte eieren. Ook na een diëet, in hoofdzaak bestaande uit eieren en melk, dat hij gedurende eenige dagen aan geopereerde patienten gaf zag hij sterke urobilinurie, die verdween zoodra hij meer vast voedsel toediende. Het is echter de vraag of het wel steeds de eieren zijn, die als zoodanig bij GRIMM's patienten de urobilinurie veroorzaakt hebben. Hoeveel melk hij zijn patienten naast de eieren gaf vermeldt GRIMM niet, klaarblijkelijk echter niet veel, want de urinehoeveelheid bedroeg ongeveer 800 à 1000 cc. GRIMM gaf dus een calorieënarm diëet, waarin tevens weinig koolhydraren voorkwamen. Voor een deel zal de waargenomen urobilinurie dan ook wel samenvallen met den vorm, die ik hierboven als hongerurobilinurie heb aangeduid. Een steun voor deze opvatting vind ik hierin, dat de vaste spijs, die hij later toedient, en die zoo spoedig de urobilinurie doet verdwijnen, uit rijst bestaat: een overwegend uit koolhydraten samengesteld voedsel. GRIMM heeft ook bij enkele volkomen gezonde personen proeven genomen. Hij vond daarbij, dat het gebruik van brood (4 broodjes) en koffie geen urobilinurie veroorzaakte, evenmin het gebruik van boter en warme melk. Een proefpersoon nam 's morgens 250 gram boter en 300 cc. melk, daarna te twee uur nog eens 100 gram boter en 300 cc. melk. De urineporties, 13 in getal, gedurende

dien dag geloosd waren alle, wat het urobilinegehalte betreft, normaal. Aan iemand, die gedurende zes dagen een onvoldoende gemengde voeding had gebruikt, werden als ontbijt gegeven 3 zacht gekookte eieren, 20 gram brood, 400 cc. koffie. De vier uur daarna geloosde urineportie bevatte per volume-eenheid ongeveer twintigmaal zooveel urobiline als de portie die 's morgens voor het proefontbijt was geloosd.

Intusschen komen in de verslagen van GRIMM's proeven ook enkele gevallen voor, waarbij na het gebruik van eieren geen urobilinurie werd gevonden.

Bij mijn eigen proeven heb ik getracht iets meer stelselmatig te werk te gaan. In de eerste plaats wilde ik nagaan of bij voldoenden toevoer van calorieën urobilinurie kan optreden, wanneer men de samenstelling van het voedsel met betrekking tot de hoofdbestanddeelen wijzigt. Bij onze gemengde voeding krijgen wij het noodige aantal calorieën in den vorm van eiwit, vet en koolhydraten. Wij kunnen nu de volgende rantsoenen opstellen.

1e. Rantsoen bestaande uit eiwit, vet en koolhydraten (gemengde voeding).
2e. Rantsoen bestaande uit eiwit en vet.
3e. Rantsoen bestaande uit eiwit en koolhydraten.
4e. Rantsoen bestaande uit vet en koolhydraten.

Het onder 1e genoemde geeft zooals ik reeds uit ervaring wist geen aanleiding tot urobilinurie; evenmin het onder 2e genoemde. De ervaring bij diabeteslijders heeft dit geleerd. Intusschen zullen zij, die dit rantsoen gebruiken, bij onvoldoende toevoer van spijzen spoedig urobilinurie kunnen krijgen.

Het dieet onder 3e genoemd is gedurende drie dagen door een gezond persoon (man, 40 jaar) gebruikt. Het dieet bestond uit:

's Morgens: 200 gram brood zonder boter met zeer mager vleesch en jam.
12 uur: als ontbijt.

Middagmaal: gekookte magere visch, bruine boonen (150 à 200 gram, rauw gewogen) met bouillon, rijst (100 gram) met suiker.

Bovendien werd gedurende den dag nog 100 gram borstplaat gebruikt.

De calorienwaarde van dit dieet bedroeg ongeveer 3000. Het dieet had dus een flinke voedingswaarde; het bevatte niet minder eiwit dan onder normale omstandigheden werd genoten. Het vetgehalte was uiterst gering.

Uitslag der proef.

Onmiddellijk voor het ontbijt was geurineerd. Urobilinegehalte van deze urine: normaal.

1e. dag 12½: urobilinegehalte niet vermeerderd.
7½: urobilinegehalte niet vermeerderd.
11 ('s avonds): urobilinegehalte vermeerderd.
9 (volgenden dag voor het ontbijt): urobilinegehalte iets vermeerderd.

2e. dag 2.— n.m. niet vermeerderd.
5.— niet vermeerderd.
11: iets vermeerderd.
4.– ('s nachts): niet vermeerderd.
8½.– (volgenden dag voor het ontbijt): niet vermeerderd.

3e. dag 10½.—: niet vermeerderd.
2½.—: niet vermeerderd.
5.—: niet vermeerderd.
8.—: iets vermeerderd.
11 ('s avonds): sterk vermeerderd.
9 (volgenden dag voor het ontbijt): niet vermeerderd

Van de portie geloosd op den 3en dag 's avonds te 11 uur werd de oppervlaktespanning bepaald. Deze was niet verminderd.

Het onder 4e genoemde dieet werd door drie gezonde proefpersonen gebruikt: C (meisje 26 jaar), R. (vrouw 39 jaar), B.

(vrouw 39 jaar). Hun menu bestond uit maizena of havermout, rijst, aardappelen, boter, suiker, een spoortje melk, bladgroenten.

Het dieet van C was als volgt samengesteld:

1e dag: 56 gram maizena met water gekookt.
100 gram rijst in water gekookt.
300 gram aardappelen.
90 gram suiker.
115 gram boter.
125 gram borstplaat en fondant.
andijvie.
25 gram melk.

De boter werd bij de maizena, rijst en aardappelen gebruikt; de volgende dagen ook gedeeltelijk met de suiker.

2e. dag: 50 gram havermout.
100 gram rijst.
300 gram aardappelen.
135 gram suiker.
92 gram boter.
150 gram borstplaat en fondant.
bloemkool.
25 gram melk.

3e. dag: 60 gram havermout.
100 gram rijst.
300 gram aardappelen.
130 gram suiker.
115 gram boter.
140 gram borstplaats en fondant.
spruitjes.
25 gram melk.

R en B gebruikten een dergelijk dieet, allen iets minder boter en suiker. Ook deze rantsoenen hebben een flinke calorieënwaarde. Geheel eiwitvrij zijn zij natuurlijk niet, doch het eiwitgehalte is in ieder geval gering.

Uitslag der proeven.

Proef persoon C.

1e. dag: 3 Porties urine: urobiline niet vermeerderd.

2e. dag: 10 uur 's morgens: urobiline iets vermeerderd.
Overige porties: urobiline niet vermeerderd.

3e. dag: 1 uur: urobiline niet vermeerderd.
9 uur ('s avonds): urobiline iets vermeerderd.
11 uur: urobiline niet vermeerderd.
7 uur (volgenden morgen): urobiline niet vermeerderd.

Proefpersoon B. Alleen op den tweeden dag in de portie geloosd $8^1/_2$ uur 's avonds is het urobilinegehalte iets vermeerderd.

Proefpersoon R. Alleen op den 3en dag des 's avonds te $10^1/_2$ uur is het urobilinegehalte vermeerderd.

In verband met de uitkomsten van deze proeven heb ik bij de proefpersonen F. en R. nog gedurende drie dagen (bij de gewone levenswijze) de urine gecontroleerd en wel de eerste ochtendurine en de porties geloosd na den hoofdmaaltijd. Een vermeerdering van het urobilinegehalte werd niet gevonden. Hieruit volgt, dat de vermeerdering, die in de avondporties werd vastgesteld werkelijk aan het gebruikte dieet toegeschreven moet worden.

Vervolgens werden de proeven van GRIMM over het verband tusschen het gebruik van eieren en urobilinurie aan een nader onderzoek onderworpen. De proefpersonen gebruikten een ontbijt bestaande alleen of hoofdzakelijk uit zacht gekookte versche eieren.

De proefpersonen waren:

C. (gebruikte 4 eieren, een sneedje brood met kaas).
F. (gebruikte 4 eieren, een sneedje brood).
R. (gebruikte 3 eieren).
M. meisje 13 jaar (gebruikte 3 eieren).
J. jongen 7 jaar (gebruikte 3 eieren).

De porties geloosd ongeveer 2 uur en $3^1/_2$ uur na het ontbijt

werden onderzocht, en vergeleken met de onmiddellijk voor het ontbijt geloosde portie. In alle gevallen werd gevonden, dat de na het ontbijt geloosde porties meer urobilinogeen bevatten, maar slechts in enkele gevallen was van een urobilinurie sprake.

Dit kwam voor bij C. en bij M. Echter had C. die twee dagen te voren wat maagbezwaren had ondervonden, in de portie voor het ontbijt ook reeds een iets te hoog urobilinogeengehalte. Later heeft C. de proef herhaald: toen had de urine voor het ontbijt geen vermeerderd urobilinogeengehalte: na het gebruik der eieren bestond urobilinurie.

Bij M. is nog nagegaan of zij ook onder gewone omstandigheden na het ontbijt urobilinurie vertoonde; dit was niet het geval.

Eieren bestaan in hoofdzaak uit vet en eiwit. Ten einde te onderzoeken of een ontbijt uit deze bestanddeelen samengesteld urobilinurie verwekt zijn nog proeven gedaan, waarbij als ontbijt sardines met olie zijn gebruikt en een weinig brood zonder boter. De urine werd door de proefpersonen ongeveer twee uur na het ontbijt geloosd. Aan de proef namen deel F. (4 sardines), R. (4 sard.), M. (2 sard.), J. (3 sard.), W. (jongen van 4 jaar, 2 sard.).

De uitslag was:

F. urobilinegehalte: iets vermeerderd.
R. urobilinegehalte: normaal.
M. urobilinegehalte: vermeerderd.
J. urobilinegehalte: iets vermeerderd.
W. urobilinegehalte: normaal.

Wij zien dus, dat het dieet bij sommige personen invloed kan hebben. Kort na het gebruik van zacht gekookte eieren en van sardines kan vermeerderde urobilinogeenafscheiding plaats hebben. Ditzelfde kan gebeuren, in de avonduren wanneer zeer veel koolhydraten zijn gebruikt (dieetproeven van F. en R.)

HOOFDSTUK VI.

Urobilinurie bij ziekten.

Een goed begrip over de klinische beteekenis der urobilinurie zal men alleen dan kunnen verkrijgen, wanneer men stelselmatig bij ieder urineonderzoek tevens de urobiline-reactie uitvoert. Tot dusverre wordt deze werkwijze in den regel niet ge volgd. Men onderzoekt gewoonlijk alleen dan op urobiline, wanneer men op grond der klinische waarneming ook een vermeerderde afscheiding verwacht. In dien zelfden geest handelde men vroeger met betrekking tot het opsporen van eiwit: daarom heeft het ook zoo lang geduurd eer men de onschuldige vormen der eiwitafscheiding leerde kennen. Bij de urobilinurie wordt nu de geschiedenis herhaald. Sinds jaren onderzoek ik stelselmatig iedere urine op urobiline: dit onderzoek heeft geleid tot de herkenning der vier hiervoor beschreven onschuldige vormen van urobilinurie.

Blijkens de literatuur zijn dergelijke stelselmatige onderzoekingen niet dikwijls gedaan. Wel hebben eenige onderzoekers vooral Hildebrandt een tijdlang de urine hunner patienten op urobiline onderzocht, maar dit geschiedde klaarblijkelijk alleen gedurende den tijd, dat zij zich met hun urobiline-studies bezig hielden. De gegevens in de literatuur vermeld, omvatten dan ook geen groot materiaal. Vroeger heb ik in de ziekte-geschiedenissen van mijn patienten alleen de uitkomst van het urine-onderzoek aangeteekend, wanneer deze tot een bijzondere opmerking aanleiding gaven. Deze ziektegeschiedenissen heb ik voor mijn statistiek niet gebruikt, omdat de mogelijkheid eener vergissing (het niet aanteekenen eener urobilinurie, die klinisch verder niet van belang was) niet uitgesloten kon worden. De laatste jaren echter heb ik steeds den uitslag

van het onderzoek op urobilinogeen (en dikwijls geschiedde de urineonderzoekingen bij een zelfde patient herhaalde malen) aangeteekend; het verkregen materiaal omvat ongeveer 800 patienten, waarbij ongeveer 3500 urineonderzoekingen zijn verricht. Het materiaal zou nog grooter hebben kunnen zijn, vooral met betrekking tot enkele belangrijke gevallen (pernicieuse anaemie, carcinoma ventriculi enz.), wanneer ik ook bij patienten, die ik slechts eenmaal in consult zag, steeds het onderzoek op urobilinogeen had kunnen verrichten; dit was practisch niet altijd mogelijk: het werd dus beperkt tot die gevallen, waar dit onderzoek voor de diagnose noodzakelijk werd geacht.

Ik zal nu hieronder van verschillende ziekten in het kort vermelden, wat daarover in de literatuur met betrekking tot urobilinurie is medegedeeld en wat mijn eigen ervaringen zijn. HILDEBRANDT geeft een goed overzicht over de literatuur op dit punt; waar ik mijn opgaven niet aan zijn publicatie ontleen, is dit steeds medegedeeld.

Acute infectieziekten. *Lit.* De vrij talrijke mededeelingen kunnen gemakkelijk samengevat worden. Iedere acute infectieziekte kan urobilinurie geven; de croupeuze pneumonie, roodvonk, malaria en typhus abdominalis doen het zeer dikwijls. Treedt diarrhee op dan is er dikwijls geen urobilinurie. Aangezien ook dikwijls acute infectieziekten met temperatuurverhooging, doch zonder urobilinurie voorkomen, kan de urobilinurie niet van de temperatuursverhooging als zoodanig afhankelijk zijn.

Mijn *eigen waarnemingen* bij acute infectieziekten hebben slechts op enkele gevallen betrekking; ik vond soms wel, soms geen urobilinurie.

Tuberculose. *Lit.* Zoolang de tuberculose streng gelocaliseerd is, treedt geen urobilinurie op. Over het voorkomen van urobilinurie bij phtisis met temperatuursverhooging loopen de meeningen uiteen. Volgens HILDEBRANDT zou de urobilinurie dan zelden ontbreken; deze meening wordt bestreden door

CLEMENS en MEYER—BETZ [1]). Overigens zou bij longtuberculose urobilinurie in den regel op verwikkelingen wijzen (o.a. leverstoornissen). Tuberculose der lymphklieren geeft sterke urobilinurie. Bij miliairtuberculose is de urobilinurie niet aanwezig of slechts in geringe mate Bij tuberculeuze peritonitis is zij wisselend. Een tuberculine-injectie zou, wanneer zij bij personen met actieve tuberculose geschiedt, urobilinurie kunnen veroorzaken.

Eigen waarnemingen. Onder mijn materiaal komen niet veel gevallen van tuberculose voor. Longtuberculose zonder temperatuursverhooging kwam bij eenige patienten, die tevens aan een andere stoornis leden, voor. Zij gaf geen aanleiding tot urobilinurie. Onder vijf gevallen van tuberculeuze peritonitis werd eenmaal urobilinurie gevonden.

In een geval van niertuberculose met hooge temperaturen bestond sterke urobilinurie.

Verder was ik in de gelegenheid 7 gevallen van uitgebreide longtuberculose te onderzoeken: 4 patienten hadden sterke urobilinurie.

Mij ontbrak het materiaal om een uitvoerig onderzoek in te stellen. Het komt mij echter voor dat een dergelijk onderzoek misschien belangrijke en voor de prognose praktisch bruikbare gegevens zal kunnen opleveren. Waarom geeft het eene geval van tuberculose met temperatuursverhooging wel, het andere geen urobilinurie? Hangt dit misschien samen met secundaire infecties? Kan het blijven bestaan eener urobilinurie na een haemoptoë duiden op een voortschrijden der bloeding? Men zou nog zoo vele vragen kunnen stellen. Maar alleen een uitvoerig systematisch onderzoek zal licht kunnen brengen. De sanatoria zouden daarvoor bruikbaarmateriaal kunnen leveren.

Hartgebreken. *Lit.* Zoolang geen decompensatie bestaat, is er geen urobilinurie. Bij geringe decompensatie echter kan reeds urobilinurie optreden, zelfs voor dat albuminurie aanwezig is. MEYER—BETZ deelt mede, dat urobilinurie soms

---

[1]) MEYER-BETZ l. c.

pas optreedt, wanneer de diurese ruimer wordt. Algemeene stuwing zou volgens MÜNZER en BLOCH geen urobilinurie geven: er moet voor het tot stand komen der urobilinurie een duidelijke leverafwijking zijn.

Eigen waarnemingen. Bij een goed gecompenseerd hart nam ik, ondanks het bestaan van een hartgebrek, nooit urobilinurie waar, tenzij een andere aandoening voor de urobilinurie verantwoordelijk gesteld kon worden. Bij decompensatie werd wel eens, maar niet altijd, urobilinurie waargenomen. Dit is ook begrijpelijk, omdat bij zeer geringe decompensatie nu eens dit, dan weer een ander orgaan de eerste gevolgen daarvan zal ondervinden. Mijn waarnemingen betreffen meestal patienten, die tevens een andere aandoening hadden. Enkele van die gevallen zijn hieronder bij andere ziektegevallen besproken. Wat MEYER—BETZ zegt over het optreden van urobilinurie, nadat de diurese ruimer is geworden, komt mij weinig waarschijnlijk voor. Het is niet onmogelijk, dat hij in de geconcentreerde stuwingsurine geen urobilinogeen kon vinden, omdat hij onbekend was met het feit, dat zulke urines op een bijzonder wijze behandeld moeten worden (zie hoofdstuk III).

Bij andere hartziekten hangt het optreden der urobilinurie ook samen met decompensatiestoornissen.

Longziekten. *Lit.* Acute longziekten kunnen evenals ander acute infectieziekten urobilinurie geven. Tuberculose is reeds besproken. Chronische longziekten behoeven geen urobilinurie te geven, wanneer zij geen verwikkelingen vertoonen, die urobilinurie kunnen verwekken (hartstoornissen).

Eigen waarnemingen. Bij een paar gevallen van acute bronchitis werd urobilinurie gevonden. Chronische bronchitis gaf op zich zelf nooit aanleiding tot urobilinurie. In twee gevallen van asthma bronchiale werd geen urobilinurie gevonden (onderzocht in den aanvalvrijen tijd).

Maligne tumoren. *Lit.* Zonder duidelijke vermelding van bepaalde gevallen vindt men aangeteekend, dat carcinoom op zich zelf geen urobilinurie veroorzaakt; cachexie

zou het kunnen geven; levermetastasen zouden dikwijls urobilinurie geven.

Eigen waarnemingen: 42 gevallen.

Maagkanker zonder levermetastase, zonder cachexie 12 gevallen, waarvan 11 zonder urobilinurie en 1 met urobilinurie. In het laatste geval was de patient ten gevolge van herhaald braken (pylorusstenose) sterk ondervoed, zoodat men hier waarschijnlijk met hongerurobilinurie te maken had.

Maagkanker zonder levermetastase met cachexie 2 gevallen, beide zonder urobilinurie. In deze twee gevallen kreeg men niet den indruk, dat een belangrijke ondervoeding bestond.

Maagkanker met levermetastase 7 gevallen, waarvan 4 zonder urobilinurie en 3 met urobilinurie. Tot de gevallen zonder urobilinurie heb ik ook gerekend twee gevallen, waarbij de levermestastase klinisch niet waarneembaar was; zij werd bij operatie vastgesteld. Onder de drie gevallen met urobilinurie is tevens begrepen een geval met icterus.

Kanker van het rectum zonder metastase en zonder cachexie, 7 gevallen, alle zonder urobilinurie. Bij een inoperabel geval ontstond later langzaam urobilinurie; pas weken daarna kon klinisch een levermestastase vastgesteld worden.

Kanker van het colon zonder levermetastase en zonder cachexie, 4 gevallen, alle zonder urobilinurie.

Kanker van den slokdarm zonder levermetastase en zonder cachexie 4 gevallen, waarvan:

3 zonder urobilinurie en

1 met urobilinurie. Het laatste geval betrof een patient, die zeer sterk ondervoed was (hongerurobilinurie?). Bij een geval zonder urobilinurie trad later cachexie op, terwijl de voeding (door een maagfistel) niet onvoldoende genoemd kon worden. Niettegenstaande de cachexie werd geen urobilinurie waargenomen.

Kanker van het pancreas zonder levermetastase met cachexie:

2 gevallen, waarvan:

1 zonder urobilinurie en

1 met urobilinurie. In dit geval trad later icterus op, zoo-

dat de urobilinurie vermoedelijk reeds een uiting van galstuwing was.

Kanker van de prostaat: 1 geval zonder urobilinurie.

Kanker van de borst: 1 geval zonder urobilinurie.

Sarcoom van den dunnen darm: 1 geval zonder urobilinurie.

In de laatste drie gevallen was geen levermetastase aanwezig en bestond geen cachexie.

Maligne tumor van den buik met levermetastase, cachexie en sterke ondervoeding: 1 geval met urobilinurie.

Deze waarnemingen bij maligne tumoren leeren:

1e. Een maligne tumor veroorzaakt op zichzelf geen urobilinurie.

2e. Cachexie bij maligne tumoren veroorzaakt op zichzelf geen urobilinurie.

2e. Levermetastasen kunnen, doch behoeven niet met urobilinurie gepaard te gaan.

Maagzweer. *Lit.* : HILDEBRANDT vermeldt vijf gevallen, alle met bloeding. Bij 3 patienten bestond geen urobilinurie, bij 1 een voorbijgaande en bij 1 een blijvende urobilinurie. In dit laatste geval was tevens een ontstekingstumor te voelen, die later verdween. Verder worden nog 3 gevallen vermeld, waarvan 1 met lichte urobilinurie.

Eigen waarnemingen: 77 gevallen, waarvan:

76 zonder urobilinurie en

1 met urobilinurie.

Deze gegevens hebben betrekking op den toestand, zooals die was, vóór een ulcuskuur werd begonnen; tijdens de ulcuskuur kan urobilinurie ontstaan. Onder de gevallen zonder urobilinurie komt er een voor, waarbij patiente zwanger was (4 maanden), een waarbij tevens tuberculose van de long (zonder temperatuursverhooging) bestond. Herhaaldelijk kon waargenomen worden, dat bloeding, zelfs een ernstige bloeding geen urobilinurie veroorzaakte. In een geval werd zeer veel gebraakt; er bestond acetonurie en urobilinurie. Dit geval is echter tot de 76 zonder urobilinurie gerekend, omdat de urobilinurie verdween, toen de voeding

weer voldoende werd. Het geval met urobilinurie heeft betrekking op een 28 jarige vrouw, die tevens longtuberculose en een hartgebrek had; nu en dan vertoonde zij lichte compensatiestoornissen. Zij had soms wel, soms geen urobilinurie.

Ulcus duodeni. Lit. : geen mededeelingen.

Eigen waarnemingen. 140 gevallen, waarvan:

129 zonder urobilinurie en

11 met urobilinurie.

Tot deze rubriek zijn tevens gerekend alle gevallen van goedaardige pylorusstenose, die bij operatie het gevolg van een ulcus duodeni bleken te zijn, ook zijn hiertoe gebracht de gevallen, waarbij de stenose in het duodenum gezeteld was. Vele dezer waarnemingen hebben betrekking op patienten met ernstige bloedingen; een invloed op de urobilinurie kon niet vastgesteld worden. Buiten beschouwing zijn gelaten de urobilinurieën, die tijdens een ulcuskuur als uiting eener hongerurobilinurie optraden. Het is niet uitgesloten, dat enkele gevallen, die hier als ulcus duodeni geboekt zijn, in werkelijkheid betrekking hebben op een zweer aan den pylorus, maar nog juist in de maag gelegen. Onder de gevallen zonder urobilinurie komen er vele voor, die geopereerd zijn en waarbij vooraf, maar steeds met negatieve uitkomst, talrijke porties urine op urobilinurie zijn onderzocht. Dergelijke waarnemingen gaven mij het recht tot de uitspraak in het vorige hoofdstuk, dat bij gewone voeding van een invloed der maaltijden op de afscheiding van het urobilinogeen in den regel niets is te merken. De gevallen met urobilinurie waren de volgende:

4 gevallen met sterke urobilinurie. Zij kwamen alle vier tot operatie; bij alle werden adhaesies tusschen duodenum en lever gevonden.

1 geval met lichte urobilinurie; ook wel eens zonder urobilinurie; bij operatie adhaesies in den buik. Ik vind niet aangeteekend of er adhaesies tusschen duodenum en lever bestonden.

2 gevallen met sterke stenose, veel braken en sterke ondervoeding. Bij operaties geen adhaesies. Hier had men vermoedelijk met hongerurobilinurie te doen.

3 gevallen met lichte urobilinurie; zij kwamen niet tot operatie. Een reden voor de urobilinurie kon niet gevonden worden.

1 geval met duidelijke urobilinurie; betrof een 70 jarig persoon. De oorzaak is onbekend gebleven.

In de medegedeelde statistiek is niet begrepen het volgende geval, waarvan ik de ziektegeschiedenis zeer verkort mededeel. 37 jarige man, laatste jaren gezond geweest, krijgt vrij plotseling in den nacht pijn in den buik; hij moet stil blijven liggen, durft zich niet bewegen, voelt zich ellendig. Een arts wordt niet geraadpleegd. Volgenden dag begint hij zich wat beter te gevoelen. Na dien tijd ontwikkelden zich langzamerhand maagklachten. Eenige weken daarna wordt bij onderzoek gevonden: plasgeruischen en drukpijnlijkheid van den rechter musc. rect. abd. In de faeces geen bloed. Patient doet een ulcuskuur, waarbij hij veel hinder van melkgebruik ondervindt (klachten over het zuur). Zijn klachten verdwijnen niet geheel. Later is een maagonderzoek gedaan, waarbij sterke hyperaciditeit doch geen retentie wordt gevonden. Hij houdt zijne klachten over het zuur; soms klachten over pijn, een paar uur na het ontbijt, doch meestal niet na de andere maaltijden. De plasgeruischen blijven bestaan; dikwijls is duidelijke spanning van den rechter musc. rect. abd. op te merken. Een aanval zooals hij in het begin van zijn ziekte heeft gehad, herhaalde zich later nog eens, doch minder intensief. Den volgenden morgen bestond zeer sterke spanning van den musc. rect. abd. De diagnose werd, zoowel door twee internisten als door mij, op een zweer (duodenum-, pyloruszweer?) gesteld. Bij dezen patient nu werden een groote reeks porties urine op urobilinogeen onderzocht. De uitslag was:

9 Nov. 1 uur n.m. urobilinegehalte iets vermeerderd.
10 Nov. 8 „ v.m. urobilinegehalte normaal.

10 Nov. 1 uur n.m. urobilinegehalte iets vermeerderd.
3 „ n.m. urobilinegehalte iets vermeerderd.
5 „ n.m. urobilinegehalte normaal.
10 „ n.m. urobilinegehalte normaal.
11 Nov. 8 „ v.m. urobilinegehalte normaal.
12 „ v.m. urobilinegehalte iets vermeerderd.
2 „ n.m. urobilinegehlate vermeerderd.
6 „ n.m. urobilinegehalte normaal.
10 „ n.m. urobilinegehalte iets vermeerderd
12 Nov. 7 „ v.m. urobilinegehalte normaal.
2 „ n.m. urobilinegehalte vermeerderd.
10 „ n.m. urobilinegehalte vermeerderd.
13 Nov. 8 „ v.m. urobilinegehalte normaal.
(Op bed.)
10 „ v.m. urobilinegehalte sterk vermeerderd.
(Op bed.)
12 „ v.m. urobilinegehalte sterk vermeerderd.
(Op bed.)
2 „ n.m. urobilinegehalte vermeerderd.
(Op bed.)

Patient staat te 4 uur n.m. op.

8 uur n.m. urobilinegehalte vermeerderd.
10 „ n.m. urobilinegehalte normaal.
14 Nov. 8 „ v.m. urobilinegehalte normaal.
1.45 „ n.m. urobilinegehalte vermeerderd.
6 „ n.m. urobilinegehalte vermeerderd.

Een orthostatische urobilinurie is blijkens de proeven op 13 Nov. uitgesloten. De urobilinurie hield geen verband met de slechts zelden en sporadisch optredende pijn. De oppervlaktespanning werd herhaaldelijk bepaald, doch bleek normaal. Eigenaardig is, dat 's morgens (leege maag, ingewanden in rust) het urobilinegehalte steeds normaal is. Op grond van de ondervinding opgedaan bij andere gevallen van ulcus duodeni werd de diagnose hier gesteld op adhaesies tusschen duodenum en lever.

Uit een en ander blijkt, dat het onderzoek op urobilinogeen bij ulcus duodeni van belang kan zijn voor de herkenning van

adheasies tusschen duodenum en lever (in twee der hierboven genoemde gevallen werden de adhaesies vóór de operatie op grond der urobilinurie gediagnosticeerd). Het is mogelijk, dat in de andere hierboven genoemde gevallen, waarbij eveneens urobilinurie aanwezig was, ook adhaesies bestaan. In ieder geval volgt uit de medegedeelde statistiek, dat bij ulcus duodeni in den regel geen urobilinurie aanwezig is; vindt men haar wel, dan denke men in de eerste plaats aan adhaesies tusschen duodenum en lever.

Achloorhydrie en **hypochloorhydrie.** *Lit.* geen mededeelingen.

Eigen waarnemingen : 28 gevallen, waarvan
27 zonder urobilinurie en
1 met urobilinurie.

Onder de 27 gevallen zonder urobilinurie behooren ook 2 gevallen met lichte temperatuursverhooging. Bij een dezer patienten bestaat tuberculose van het oog; bij den anderen patient is van andere zijde diagnose op verborgen tuberculose gesteld. Ik vestig de aandacht er op, dat er niettegenstaande de temperatuursverhooging (in beide gevallen gaande tot hoogstens 38, 2 rectaal) geen urobilinurie was. Dit wijst er ook weer op, dat de temperatuursverhooging op zich zelf geen urobilinurie veroorzaakt. In beide gevallen is de urine herhaaldelijk, doch steeds met negatieve uitkomst, op urobilinurie onderzocht.

Het geval met urobilinurie betrof een patiente, die tevens longtuberculose (zonder temperatuursverhooging) had. Zij kreeg tusschenbeide aanvallen van braken (nerveus braken?). Het onderzoek geschiedde na een dergelijken aanval; misschien bestond hier hongerurobilinurie.

Gastritis. *Lit.* Acute gastritis kan urobilinurie veroorzaken.

Eigen waarnemingen : 12 gevallen van chronische gastritis, waarvan
10 zonder urobilinurie en
2 met urobilinurie. Deze twee waren:

1 geval met hartgebrek.
1 geval van haemorrhagische gastritis.

In het eerste geval zijn de urobilinurie en de gastritis misschien de uiting van een compensatiestoornis geweest; in het tweede geval hield de urobilinurie misschien verband met de bloedingen, die bij dezen vorm van gastritis in het slijmvlies plaats vinden.

Appendicitis. *Lit.* Zij kunnen met en zonder urobilinurie verloopen.

Eigen waarnemingen : 2 gevallen van acute appendicitis met temperatuursverhooging en urobilinurie.
14 gevallen van chronische appendicitis zonder urobilinurie.

Nephritis. *Lit.* Acute nephritis geeft als zoodanig geen urobilinurie. Een acute infectieziekte echter, die een acute nephritis als verwikkeling heeft (angina!) kan wel urobilinurie veroorzaken.

Chronische nephritis geeft geen urobilinurie. Volgens sommige zou zelfs bij nephritis de urobilinogeen-afscheiding verminderd zijn. Dit is echter in strijd met waarnemingen van GRIMM; een ziekte, die met urobilinurie gepaard gaat, vertoont dit verschijnsel eveneens, wanneer tevens chronische nephritis bestaat.

HILDEBRANDT wil het opsporen van urobilinurie aanwenden als hulpmiddel voor de differentiaaldiagnose tusschen nephrogene oedemen en stuwingsoedemen van cardialen oorsprong.

Eigen waarnemingen : 20 gevallen alle zonder uribilinurie. Hieronder kwam voor een geval van nephritis parenchymatosa; de overige waren gevallen van primaire of secundaire schrompelnier; ook bij uraemische verschijnselen is geen urobilinurie gevonden.

Niersteen. *Lit.* geen mededeelingen.

Eigen waarnemingen : 14 gevallen, alle zonder urobilinurie. Ook tijdens een aanval van niersteenkoliek werd geen uro-

bilinurie gevonden; bloedingen verwekten geen urobilinurie.

Vetzucht. *Lit.* geen mededeelingen.

Eigen waarnemingen: 20 gevallen, waarvan
19 zonder urobilinurie en
1 met urobilinurie.

Onder de gevallen zonder urobilinurie kwamen 2 gevallen met sterke arteriosclerose, 1 met jicht en 1 met nephritis voor.

Het geval met urobilinurie betrof een zeer dik persoon met hangbuik. Hij had vroeger acute aanvallen van buikpijn gehad; ten tijde van het onderzoek vage buikklachten (galsteenen?) Gevallen van vetzucht met diabetes zijn niet tot deze rubriek gebracht.

Rheumatiek en jicht. *Lit.* Acute gewrichtsrheumatiek gaat dikwijls gepaard met urobilinurie. Twee gevallen van chronische rheumatiek zonder urobilinurie.

Eigen waarnemingen: 15 gevallen, waarvan
13 zonder urobilinurie en
2 met urobilinurie.

Al de waarnemingen betroffen gevallen van chronische jicht of chronische rheumatiek. Een geval met urobilinurie is driemaal onderzocht: tweemaal lichte urobilinurie, eenmaal normaal. In het andere geval bestond lichte temperatuursverhooging.

Diabetes mellitus. *Lit.* Slechts enkele mededeelingen. Sommige zeggen, dat urobilinurie alleen voorkomt bij verwikkelingen; MEYER BETZ zegt, dat hij wel eens urobilinurie bij diabetes waarnam.

Eigen waarnemingen. Nagegaan zijn 77 gevallen, waarbij 2116 onderzoekingen zijn verricht. Aan hetgeen in het vorig hoofdstuk is medegedeeld, behoeft hier niet veel toegevoegd te worden. Opgemerkt werd, dat ook wel eens urobilinurie buiten de groentedagen voorkwam. Soms bleek dan, dat de patient weinig gebruikt had, maar niet altijd kon de oorzaak worden vastgesteld. Men krijgt sterk den indruk, dat de lijder aan diabetes veel gemakkelijker urobilinurie krijgt dan een nor-

maal persoon. Misschien is dit te wijten aan de glycogeenarme levercellen (zie hoofdstuk VII.).

Magerheid zonder bekende oorzaak. *Lit.* geen mededeelingen.

Eigen waarnemingen : 6 gevallen, waarvan
5 zonder urobilinurie en
1 met urobilinurie.

In dit laatste geval kon de oorzaak der urobilinurie niet opgespoord worden, er was geen gelegenheid een onderzoek naar de mogelijkheid eener orthostatische urobilinurie in te stellen.

Ziekte van Basedow. *Lit.* 2 gevallen met urobilinurie.

Eigen waarnemingen : 11 gevallen, waarvan
9 zonder urobilinurie en
2 met geringe urobilinurie.

Er werden geen verschijnselen gevonden, waarmede de urobilinurie in verband gebracht kon worden.

Migraine. *Lit.* geen mededeelingen.

Eigen waarnemingen : 3 gevallen, alle zonder urobilinurie (ook geen urobilinurie tijdens de aanvallen).

Nervositas en andere niet op bekende organische afwijkingen berustende klachten.

Lit. Zij geven geen urobilinurie.

Eigen waarnemingen : 65 gevallen, waaronder
64 gevallen zonder urobilinurie en
1 geval met urobilinurie.

Het meerendeel dezer gevallen betrof patienten met algemeene nerveuse klachten, nerveuze dyspepsie en hypersecretie.

Patienten met klachten over maagpijn zijn niet onder deze rubriek gebracht, d. w. z. de diagnose: „nerveuze gastralgie" is nooit gesteld. Gevallen van enteroptose met nerveuze klachten zijn wel in deze rubriek opgenomen.

Het geval met urobilinurie is niet verklaard.

Bloedziekten. *Lit.* Zij gaan met urobilinurie gepaard, indien veel bloed te gronde gaat.

Eigen waarnemingen :

Pernicieuze anaemie : 7 gevallen. In het algemeen werd urobilinurie, dikwijls zeer sterk, gevonden. Trad duidelijke verbetering in, dan werd de urobilinurie minder of was het urobilinogeengehalte normaal.

Chlorose : 5 gevallen, waaronder twee van zeer ernstigen aard (38 % en 27 % haemoglobine). Deze twee vertoonden urobilinurie; soms was de urine bij een dezer normaal.

Lichte anaemie : 5 gevallen, steeds zonder urobilinurie. Gevallen, waarbij de anaemie het gevolg was van bloedverlies of van een andere aandoening, zijn niet in deze rubriek opgenomen.

Sterke anaemie tengevolge van bloedverlies. Deze gevallen hebben bij mijn materiaal bijna steeds betrekking op bloedingen tengevolge van ulcus duodeni, ulcus ventriculi of carcinoma ventriculi; zij zijn dus reeds in de desbetreffende rubrieken gevoegd. Sterk bloedverlies gaf op zich zelf nooit aanleiding tot urobilinurie.

Haemolytische icterus. 1 geval. Galkleurstof ontbrak in de urine; er was sterke urobilinurie. De oppervlaktespanning der urine was niet verlaagd.

Inwendige bloedingen. *Lit.* Zij kunnen door resorbtie der bloedkleurstof urobilinurie veroorzaken. Een en ander is echter afhankelijk van de grootte der bloeduitstorting en vermoedelijk ook van de snelheid der resorbtie. Bij huidziekten met bloedingen kan ook urobilinurie optreden.

Eigen waarnemingen. Na een trauma in de lendenstreek, die tot inwendige bloeding aanleiding had gegeven, werd urobilinurie waargenomen.

Onschuldige albuminurieën. (orthostatische en andere).

Lit. geen mededeelingen.

Eigen waarnemingen. 8 gevallen, waarvan:

7 zonder urobilinurie en

1 met urobilinurie; dit heeft betrekking op het in hoofdstuk V vermelde geval van orthostatische urobilinurie.

Urticaria. *Lit.* Een geval van uitgebreide urticaria met urobilinurie.

Eigen waarneming: een geval, ook van uitgebreide urticaria met urobilinurie.

Chronische obstipatie. *Lit.:* Volgens de meeste schrijvers geeft chron. obstipatie geen urobilinurie; enkele meenen echter dat dit wel het geval is.

Eigen waarnemingen: 18 gevallen, alle zonder urobilinurie. Tot deze rubriek zijn alleen gebracht die gevallen, waarbij jaren lang klachten over chronische obstipatie bestonden. Gevallen, waarbij de obstipatie veroorzaakt werd door darmstenose zijn hiertoe niet gerekend.

Chronische diarrhee. Verschillende gevallen van chronische diarrhee bij overigens schijnbaar gezonde personen berustend op achylie, chronische enteritis, dikwijls op onbekende (nerveuze?) oorzaken zijn hier samengebracht. Gevallen, waarvoor een maligne tumor als primaire oorzaak verantwoordelijk was, zijn niet tot deze rubriek gebracht; evenmin de gevallen van zoogenaamde gistingsdyspepsie.

Lit. Alleen de mededeeling, dat iedere diarrhhee op zichzelf een bestaande urobilinurie kan verminderen of doen verdwijnen.

Eigen waarnemingen: 17 gevallen, waarvan:

15 zonder urobilinurie en

2 met urobilinurie. Een dezer twee gevallen betrof een patient met een gedecompenseerd hart; voor het andere geval werd geen verklaring gevonden.

Gistingsdyspepsie. *Lit.* VERVLOET[1]) deelde mede, dat in enkele gevallen urobilinurie voorkwam.

Eigen waarnemingen: 5 gevallen, waarvan:

4 zonder urobilinurie en

1 met urobilinurie.

Men weet niet of de verschijnselen, die men onder den naam gistingsdyspepsie samenvat, beschouwd moeten worden als de uiting van éénzelfde ziekte. Het is dus de vraag of de gevallen, die VERVLOET en die, welke ik waarnam,

[1]) 2e Vergadering maag-darm-artsen, 1917.

aetiologisch en pathologisch anatomisch gelijkwaardig zijn. Overigens zal ook hier de sterkte der urobilinogeenafscheiding wel samenhangen met den graad der diarrhee.

Icterus. Dit symptoom wordt afzonderlijk besproken in verband met de vraag of het voorkomen van galkleurstoffen in de urine steeds met urobilinurie vergezeld gaat.

Lit. In het algemeen vindt men bij icterus urobilinurie behalve, wanneer de ductus choledochus is afgesloten. Er zijn echter enkele uitzonderingen.

Eigen waarnemingen. Hiertoe kan ik niet alleen rekenen de waarnemingen bij mijn patienten, maar ook nog honderde waarnemingen over het voorkomen van urobilinogeen in galkleurstofhoudende urine. Nooit ontbrak dit, behalve in een geval, waarbij een carcinoom van het pancreas bestond; bij sectie bleek, dat de ductus choledochus gesloten was.

Herhaaldelijk is nagegaan het verband tusschen urobilinurie, bilirubinurie en de afscheiding van galzure zouten. Om deze laatste te kunnen vinden, werd de oppervlaktespanning der urine bepaald. Het is bekend, dat galzure zouten deze oppervlaktespanning verlagen. Door een wijziging van de methode van TRAUBE gelukte het mij op een eenvoudige wijze deze oppervlaktespanning vast te stellen. De oppervlaktespanning beweegt zich tusschen bepaalde grenzen. Laat men de gevallen van urobilinurie buiten beschouwing, dan zijn de grenswaarden gemakkelijk te vinden. Het blijkt, dat de aanwezigheid van pathologische producten (behalve die, welke bij urobilinurie kunnen voorkomen) geen invloed op deze grenswaarden heeft. De waarden voor de oppervlaktespanning van sommige urines vielen echter buiten de normale grenzen: deze urines bleken afkomstig te zijn van personen, die gehongerd hadden. Groepeert men de gevallen met urobilinurie dan krijgt men drie groepen.

a. Urobilinurie, normale oppervlaktespanning, geen galkleurstoffen.
b. Urobilinurie, verlaagde oppervlaktespanning, geen galkleurstoffen.

c. Urobilinurie, verlaagde oppervlaktespanning, galkleurstoffen.

Men ziet, dat de verlaagde oppervlaktespanning aan de afscheiding van galkleurstoffen voorafgaat; meer dan eens kon een komende icterus uit de verlaging der oppervlaktespanning voorspeld worden. Dit alles heb ik reeds vroeger vastgesteld op grond van ruim 600 bepalingen der oppervlaktespanning in urine [1]). Sindsdien is het aantal waarnemingen sterk toegenomen.

Uit een en ander volgt hoe belangrijk de vaststelling eener urobilinurie als voorlooper van een icterus kan zijn. Vindt men geen urobilinurie dan is onderzoek naar de oppervlaktespanning onnoodig; bestaat er wel urobilinurie dan is deze, indien de oppervlaktespanning verlaagd is, met zekerheid als een uiting van icterus te beschouwen, zelfs al kan geen galkleurstof aangetoond worden. Op deze wijze kan men, wanneer men telkens achtereenvolgende porties urine onderzoekt, dikwijls een vluchtigen snel voorbijgaanden icterus herkennen [2]). Het behoeft geen betoog van welke groote waarde dit onderzoek voor de kliniek kan zijn.

Het is niet algemeen bekend, dat de galkleurstoffen bij het onderzoek op urobiline steeds verwijderd moeten worden; het ontbreken der urobilinurie bij icterus (bij open blijven van den ductus choledochus), een verschijnsel hier en daar beschreven, zal vermoedelijk aan een onjuist onderzoek toegeschreven moeten worden.

Galsteenlijden. *Lit.* Urobilinurie kan aanwezig zijn of ontbreken; een en ander is afhankelijk van galstuwing.

Eigen waarnemingen : 22 gevallen. Een nadere analyse dezer gevallen heeft geen waarde, omdat dikwijls verschillende onderzoekingen op verschillende tijdstippen zijn gedaan, waarbij nu eens wel, dan weer geen urobilinurie werd gevonden.

Ik vat daarom de uitkomsten samen:

---

[1]) Steensma. Hand. Ned. Nat. en Geneesk. Congr. 1913.
[2]) Steensma. Ned. Tijdschr. Geneesk. (1914) I 2577.

1e. In de urine geloosd 1 of 2 uur na een galsteenkoliek kan reeds urobilinogeen in groote hoeveelheden voorkomen.
2e. Niet iedere aanval van galsteenkoliek gaat met urobilinurie gepaard.
3e. Na een aanval van galsteenkoliek blijft de urobilinurie soms weken bestaan.
4e. Blijvende urobilinurie na aanvallen van galsteenkoliek wordt niet aangetroffen, tenzij er blijvende galstuwing is, die zich dan steeds ook nog door andere verschijnselen openbaart.
5e. In den tijd, dat een lijder aan galsteenen zich volkomen goed gevoeld, wordt in den regel geen urobilinurie gevonden (zie echter 2e).

Leverlijden. *Lit.* Gaat het leverlijden met icterus gepaard dan is in den regel urobilinurie aanwezig (zie hierboven); uitgezonderd schijnt te zijn de acute gele leveratrophie. PEL [1]) vestigde het eerst de aandacht op de groote diagnostische beteekenis der urobilinurie bij LAENNEC's cirrhose. Bij plaatselijke leveraandoeningen behoeft geen urobilinurie op te treden.

Eigen waarnemingen. Buiten beschouwing blijven de gevallen van leverlijden met icterus (cirrhose van HANOT, gevallen van levercarcinoom enz.).

Cirrhose van LAENNEC: 3 gevallen, alle drie met sterke urobilinurie.

Geen urobilinurie werd gevonden bij lijders aan:

Epilepsie, paralysis agitans, intercostaalneuralgie, prolapsus ani, papilloma recti, goedaardige rectumstrictuur, haemorrhoiden, ingewandswormen, cystitis, blaaspapilloom, uterusmyoom, maligne lymphomen, acne vulgaris, pruritus.

Intusschen hebben deze onderzoekingen, op een enkele uitzondering na, telkens slechts betrekking op een of enkele waarnemingen.

---

[1]) PEL. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1882.

Wanneer wij de verschillende gegevens nog eens nagaan, dan blijkt, dat de meeste gevallen van urobilinurie tot een der bekende oorzaken teruggebracht kunnen worden. Voor enkele gevallen werd klinisch geen verklaring gevonden. Het is mogelijk, dat die gevallen tot de onschuldige vormen van urobilinurie behooren, maar toch lijkt mij dit niet zeer waarschijnlijk. Het is toch opvallend, dat de meeste gevallen van urobilinurie, die klinisch niet duidelijk zijn, in de rubriek ulcus duodeni voorkomen. Wij vinden nergens zooveel gevallen van klinisch moeilijk verklaarbare urobilinurie. Twee gevallen, berustende op hongerurobilinurie, kunnen wij als voldoende verklaard beschouwen. Er blijven dan op de 140 gevallen nog 9 over. Het feit, dat bij 4 dezer gevallen bij operatie adhaesies zijn gevonden is zeker wel een vingerwijzing, dat ook bij de andere 5 gevallen zulke vergroeiingen in het spel kunnen zijn.

Met betrekking tot de waardeering der statistische mededeelingen moet ik nog opmerken, dat ik buiten bespreking heb gelaten die gevallen, waarbij ik in de ziektegeschiedenis voor mijzelf achter de diagnose een vraagteeken heb geplaatst. Gevallen waarbij het al of niet aanwezig zijn van urobilinurie den doorslag heeft gegeven bij het stellen der diagnose zijn alleen dan in de statistiek verwerkt, wanneer uit het verder beloop der ziekte, of uit de waarneming bij een operatie de diagnose bevestigd werd of door een juiste vervangen kon worden.

HOOFDSTUK VII.

VERKLARING EN KLINISCHE BETEEKENIS DER UROBILINURIE.

Nephrogene theorie — Histogene theorie — Haematogene theorie — Hepatogene theorie — Enterogene theorie — Verklaring der onschuldige urobilinurieën — Verklaring der urobilinurie bij ziekten — De waarde der urobilinurie als klinisch symptoom.

In het eerste hoofdstuk is reeds een poging gedaan om de verschillende vormen van urobilinurie te verklaren. Aangetoond werd, dat een verklaring, steunende op den enterogenen oorsprong van het urobilinogeen, mogelijk was. Maar terloops werd reeds opgemerkt, dat niet alle onderzoekers op het standpunt staan, dat het urobilinogeen, dat wij onder pathologische omstandigheden in zoo'n groote hoeveelheid kunnen vinden, steeds van den darm afkomstig is. Opzettelijk gaf ik een schets van het urobiline-vraagstuk, zooals ik dat zag in 1913. Reeds voor dien tijd werd door mij de urobilinurie bij suikerziekte ontdekt, en later de orthostatische urobilinurie, terwijl bovendien ook voor het eerst in dit geschrift de hongerurobilinurie is beschreven. Ook werd de aandacht gevestigd op GRIMM's proeven betreffende de urobilinurie na het gebruik van sommige spijzen. Dit alles maakt het wenschelijk, dat wij thans wat dieper in gaan op de verklaring der urobilinurie, die in het eerste hoofdstuk slechts vluchtig werd gegeven.

Aan den enterogenen oorsprong van de kleine hoeveelheden urobilinogeen, die onder normale omstandigheden in urine en gal voorkomen, twijfelt niemand. Ook is men tegenwoordig zonder uitzondering van meening, dat in vele gevallen van pathologische urobilinurie het afgescheiden urobilinogeen uit den darm afkomstig is. Intusschen zou in sommige gevallen de herkomst ergens anders gezocht moeten worden. Zoo zijn er verschillende veronderstellingen. Zij hebben alle dezelfde zwak

ke zijde. Men heeft n.l. nooit kunnen aantoonen, dat urobilinogeen op een andere plaats dan in den darm wordt gevormd. Waar men een andere plaats voor het ontstaan aanneemt, geschiedt dit niet, omdat men zich heeft kunnen overtuigen, dat daar werkelijk urobilinogeen ontstond, doch omdat men deze veronderstelling noodig had om de pathologische urobilinurie te kunnen verklaren. Een krachtig argument tegen de herkomst uit den darm in bepaalde gevallen was de meening, dat de „pathologische" en de „normale" urobiline stoffen waren, die in samenstelling en eigenschappen verschilden. GARROD en HOPKINS bewezen de onjuistheid dezer meening.

De nephrogene theorie, die aanneemt, dat de nier in staat zou zijn bilirubine te reduceeren tot urobiline (eigenlijk dus urobilinogeen) heeft feitelijk slechts historische waarde. VON LEUBE vond in het zweet van een patient bilirubine doch geen urobiline. In de urine daarentegen was urobiline maar geen bilirubine. Dit gaf hem aanleiding tot het opstellen der genoemde theorie. Hij werd gesteund door onderzoekingen van VON JAKSCH, HERRSCHER en anderen [1]); zij wezen er op, dat bij urobilinurie in het bloed geen urobiline doch wel bilirubine werd gevonden. Tegenwoordig weten wij, dat deze laatste vondst geen bijzondere beteekenis heeft: bilirubine is een normaal bestanddeel van het bloed. Het niet vinden van urobiline in het bloed zegt weinig, omdat deze stof wel door anderen in gevallen van urobilinurie is opgespoord, al moet toegegeven worden, dat de urobilinaemie niet altijd aangetoond kan worden. Ik heb het bloed van vier patienten, die urobilinurie hadden, met behulp mijner micromethode onderzocht: in drie gevallen kon ik urobilinogeen vinden. Jaren geleden heb ik eens in het bloed van een lijder aan pneumonie met icterus naast bilirubine ook urobiline (urobilinogeen) in het bloed kunnen aantoonen. Het vinden van urobilinogeen in het bloed ontneemt feitelijk reeds

[1]) Zie FISCHLER, Physiologie und Pathologie der Leber, blz. 204. Berlin 1916.

iederen steun aan de nephrogene theorie. Zeer sterk tegen deze theorie pleit ook, dat bij afsluiting van den ductus choledochus, waarbij dus veel bilirubine in het bloed is, geen urobilinurie optreedt. Om zich uit deze moeilijkheden te redden heeft HERRSCHER verondersteld, dat bij veel bilirubine de nier haar reduceerend karakter zou verliezen. Maar ook deze hulphypothese moet vallen: het zou toch wel zeer eigenaardig zijn, dat bij veel bilirubine (patienten met sterken icterus) nog een sterke urobilinurie bestaat, terwijl de reduceerende werking der nier juist ophoudt, wanneer de ductus choledochus wordt afgesloten. En deze werking zou dan, ondanks het hooge bilirubinegehalte, toch weer terugkeeren, wanneer in den darm urobilinogeen wordt gevormd (proef van FR. MÜLLER).

Een tweede theorie is *de histogene theorie ;* zij wordt tegenwoordig nauwelijks meer verdedigd. De theorie houdt verband met het vraagstuk van den z.g. urobiline-icterus. Hieronder verstond men vroeger een bijzonderen vorm van geelzucht. De patienten, die daaraan leden vertoonden de bekende icterische verkleuring van huid en slijmvliezen, maar de galkleurstof ontbrak in hun urine, terwijl daarentegen urobiline in groote hoeveelheid aangetroffen kon worden. Deze waarnemingen wekten het vermoeden, dat de gele verkleuring niet aan galkleurstof doch aan urobiline toegeschreven moest worden. Het zou mij te veel van mijn eigenlijk onderwerp afbrengen, wanneer ik hier uitvoerig de verschillende vormen van icterus in verband met het al of niet voorkomen van galkleurstof in urine ging bespreken. Ik wil daarom volstaan met de volgende mededeelingen:

1e. Men heeft nooit door spectroscopisch of scheikundig onderzoek een gele huidverkleuring ten gevolge van de aanwezigheid van urobiline in de huid kunnen vaststellen.

2e. In ieder geval van icterus is het bilirubinegehalte van het serum verhoogd, wat er op wijst, dat de gele huidverkleuring van galkleurstof afkomstig kan zijn.

3e. De reacties, die vroeger voor het aantoonen van galkleur-

stof in urine werden gebruikt, hebben slechts een geringe gevoeligheid. Tegenwoordig gelukt het bijna steeds om in den loop van een icterus [1]) galkleurstof in urine aan te toonen; de galkleurstof kan zelfs aangetoond worden, wanneer de icterus overigens nog niet waarneembaar is. Een uitzondering moet misschien gemaakt worden voor sommige gevallen van z.g. (familiairen) haemolytischen icterus. Hierbij is echter blijkens het verhoogd bilirubinegehalte van het bloed, van een urobilineafzetting in de huid geen sprake. Bij de histogene theorie neemt men nu aan, dat wanneer galkleurstof ergens in de weefsels wordt afgezet, de galkleurstof daar ter plaatse tot urobiline wordt gereduceerd; de urobiline wordt dan als zoodanig geresorbeerd. Uit bovenstaande mededeelingen blijkt reeds, dat men in de kliniek geen reden meer heeft om het voorkomen van een urobiline-icterus te aanvaarden. Daardoor verliest de theorie een harer steunpunten. Als bewijsgrond voor de theorie heeft men het feit aangevoerd, dat bij icterus in de urine eerst bilirubinurie werd gevonden, daarna komt een tijdperk waarin men naast galkleurstof ook urobiline vindt, vervolgens een periode waarin geen galkleurstof doch alleen urobiline wordt aangetroffen. KUNKEL [2]) verklaart dit nu als volgt. Eerst ontstaat bilirubinaemie; deze leidt tot afscheiding van galkleurstof in de urine. Intusschen wordt ook galkleurstof in de weefsels afgezet, maar hier verandert deze in urobiline, zij wordt als zoodanig geresorbeerd. Zoolang nu nog de bilirubinaemie aanhoudt, vinden wij dus naast elkaar in de urine bilirubine en urobiline. Ten slotte houdt de bilirubinaemie op: de galkleurstof verdwijnt uit de urine, maar de in de weefsels gedeponeerde galkleurstof

[1]) Breidt men het Klinisch begrip „icterus" uit tot pathologische bilirubinaemie (HYMANS V. D. BERGH en SNAPPER: Berl. Klin, Woch. 1914 No. 24 en 25) dan is het aantal gevallen van icterus zonder bilirubinurie veel grooter. Maar deze gevallen kunnen hier buiten beschouwing blijven.

[2]) *Kunkel.* Virch. Arch. **69,** 455 (1880).

wordt nu langzamerhand als urobiline geresorbeerd en als zoodanig afgescheiden. De histogene theorie moet echter verworpen worden, hoe fraai KUNKEL's redeneering ook klinkt, omdat de waarneming omtrent de volgorde, waarin galkleurstof en urobiline in de urine verschijnen onjuist is. De volgorde toch is: urobilinurie: urobilinurie en bilirubinurie-urobilinurie. Bilirubinurie zonder urobilinurie komt niet voor, tenzij geen urobilinogeen in den darm aanwezig is. Bij icterus neonatorum bestaat bilirubinurie zonder urobilinurie, doch hier verdwijnt ook de icterus zonder dat urobilinogeen optreedt.

De haematogene theorie tracht een verklaring te geven uitsluitend voor die gevallen van urobilinurie, die verband houden met het te gronde gaan van bloed. Alle aandoeningen, waarbij haemolyse optreedt (sommige vormen van anaemie, bloeduitstortingen in de weefsels) kunnen met een belangrijke urobilinurie gepaard gaan. Er moet dus wel verband bestaan tusschen het uiteenvallen der roode bloedlichaampjes en de vermeerderde urobilinogeen-afscheiding. Men weet verder, dat bloedkleurstof, galkleurstof en urobilinogeen zoowel physiologisch als chemisch tot elkaar in betrekking staan. Begrijpelijk is dus de veronderstelling, dat de bloedkleurstof, daar waar zij in het lichaam vrijkomt in urobiline (urobilinogeen) zou kunnen veranderen. Een bezwaar tegen deze theorie is ook weder, dat men de aanwezigheid van een belangrijke hoeveelheid urobiline in haematomen enz. nooit heeft kunnen aantoonen. De eenige klinische waarneming, die de voorstanders der haematogene theorie tot steun hunner opvatting kunnen mededeelen, is door GERHARDT [1]) beschreven. Zij betrof een patient met carcinoom van de galblaas; er ontwikkelde zich snel een haemorrhagische ascites. Hoewel de sectie een totale afsluiting van den ductus choledochus aan het licht bracht, was toch tijdens het leven in de urine veel urobiline. Deze urobiline kan naar GERHARDT's meening alleen van de haemorrhagische

[1]) Gerhardt, Ztschr. Klin. Mediz. **32**, 303 (1897).

ascites afkomstig zijn. Terecht oefent HILDEBRANDT op deze mededeeling kritiek uit; GERHARDT toch zegt: „Freilich ganz farbstoffrei war der Darminhalt hier so wenig, wie in den meisten anderen Fällen totaler Gallengangsverlegung". Er was dus klaarblijkelijk wel urobilinogeen in de faeces. Ik voeg hieraan nog toe, dat in GERHARDT's geval vermoedelijk zelfs nog veel urobilinogeen aanwezig was, want hij zegt verder: „Offenbar wird mit dem Darmsaft Gallenfarbstoff in nicht unbeträchtlicher[1]) Menge ausgeschieden". Het komt mij voor, dat uit deze mededeeling van GERHARDT duidelijk volgt, dat zijn patient tijdens het leven nog galkleurstof in het darmkanaal kreeg, zoodat zich daar ook nog urobilinogeen kon vormen. Nog op een tweede bezwaar tegen de haematogene theorie wil ik de aandacht vestigen. Het is bekend, dat bij haemolyse vermeerderde galkleurstofvorming optreedt: zelfs kan het tot icterus komen. Hoe moet men zich nu de urobiline (urobilinogeen) vorming voorstellen? Eerst plaatselijk vorming van galkleurstof uit bloedkleurstof en dan plaatselijke reductie van galkleurstof tot urobilinogeen? Maar dan is de haematogene theorie tot de histogene teruggebracht, die intusschen reeds op goede gronden is verworpen. Dus ontstaan van urobiline direct uit bloedkleurstof? Doch dan is het weer niet begrijpelijk, dat in latere tijdperken icterus kan optreden. Wordt dan het urobilinogeen in galkleurstof verandert? Men ziet, de haematogene theorie mist niet alleen iederen steun in den vorm van positieve waarneming, maar zij leidt ook tot theoretische gevolgtrekkingen, die moeilijk verdedigd kunnen worden.

De hepatogene theorie wil de urobilinurie verklaren door aan te nemen, dat de levercellen onder bijzondere omstandigheden in staat zouden zijn om zelf urobiline (urobilinogeen) te produceeren. Zij komt natuurlijk onmiddellijk in conflict met FR. MÜLLER's bekende proef. Ongetwijfeld zullen de voorstanders dezer theorie moeten toegeven, dat de urobilinurie bij gevallen

[1]) In het oorspronkelijke artikel niet gecursiveerd.

van op mechanische oorzaak berustende icterus, slechts volgens de entorogene theorie verklaard kunnen worden, maar zij kunnen toch altijd nog trachten hun theorie te verdedigen voor andere leverziekten (b.v. de levercirrhose van LAENNEC) en voor de urobilinurie bij ziekten, die met haemolyse gepaard gaan. Ten opzichte van deze laatste groep zou dan de opvatting deze zijn: de bloedkleurstof wordt (hetzij in het lichaam, hetzij in de lever) in galkleurstof veranderd; deze galkleurstof wordt door de levercellen tot urobilinogeen gereduceerd.

Men heeft naar rechtstreeksche bewijzen voor deze theorie gezocht. LADAGE [1]) heeft bij eenige personen (geen leverzieken) het urobilinegehalte van faeces en urine bepaald en wel gedurende vier tijdperken.

1e. tijdperk: geen bijzondere toevoegingen aan den ziekenhuiskost.
2e. tijdperk: toediening van 100 mgr. bilirubine per os.
3e. tijdperk: als eerste tijdperk.
4e. tijdperk: toediening van 100 mgr. urobiline per os.

Op grond van zijn analyses komt hij tot de slotsom:

1e. Bij toediening van bilirubine wordt het urobilinegehalte der urine weinig, dat der faeces belangrijk vermeerderd.
2e. Bij toediening van urobiline wordt het urobilinegehalte der urine belangrijk, dat der faeces niet noemenswaard vermeerderd.

Wanneer men de cijfers van LADAGE ziet, dan krijgt men den indruk, dat op zijn gevolgtrekkingen heel wat af te dingen is. De bezwaren, die ik tegen quantitatieve urobilinebepalingen heb, laat ik thans ter zijde. LADAGE redeneert nu verder ongeveer als volgt. De per os toegediende urobiline komt in den dunnen darm: zij wordt klaarblijkelijk geresorbeerd. De per os toegediende bilirubine komt eveneens in den dunnen darm; zij wordt niet geresorbeerd, doch in den dikken darm tot urobiline gereduceerd; deze urobiline komt niet tot resorbtie. Wan-

---

[1]) LADAGE, Bijdrage tot de kennis der urobilinurie. Proefschrift Leiden 1899.

neer dit juist is, dan kan ook onder pathologische omstandigheden de grootere hoeveelheid urobiline der urine niet uit den dikken darm afkomstig zijn, zij moet uit den dunnen darm stammen en dus reeds met de gal daar gekomen zijn m. a. w. de levercellen produceeren dan niet alleen bilirubine, doch ook urobiline. De proeven van LADAGE kunnen tegenwoordig echter niet meer als een bewijs voor zijn opvatting aangevoerd worden, want zij zijn niet verricht met urobilinogeen, doch met urobiline, een voor het lichaam vreemd product. Het is dus niet noodig om de andere bezwaren tegen zijn proeven verder mede te deelen.

FISCHLER [1]) heeft vroeger gemeend de mogelijkheid, dat urobiline in de lever ontstaat te kunnen aantoonen. Hij gebruikte honden met een galfistel. Doch later bleek hem, dat de dieren tijdens de proeven hun gal opgelekt hadden; dit verklaarde het vinden van urobiline. Daarna heeft FISCHLER echter proeven verricht, waaruit hij meent wel tot de slotsom te mogen komen, dat de lever urobiline kan voortbrengen. De proeven zijn in het kort als volgt. Goed gemuilbande honden met een galfistel worden gedurende langen tijd vergiftigd met kleine hoeveelheden phosphorus of amylalcohol. Wanneer men dan, zegt FISCHLER, met de noodige oplettendheid en geduld te werk gaat, dan kan het gebeuren, dat men tusschenbeiden in de gal urobiline kan aantoonen. Meer kans nog heeft men, wanneer men de dieren, nadat zij een zestal weken voor de proef gebruikt zijn, eerst eenige dagen hun gal laat oplekken, terwijl men de toediening van het vergift staakt. Zij worden daarna weer gemuilband, en wanneer de gal urobilinevrij is geworden, krijgen de dieren weder het vergift. Dan kan weder urobiline in de gal (en in de urine) aangetoond worden. Hetzelfde wordt bereikt door de dieren intraveneus gedestilleerd water in te spuiten: de haemoglobinaemie zou dan urobineafscheiding verwekken.

Tegen deze proeven van FISCHLER heeft men een bezwaar

---

[1]) FISCHLER l.c.

ingebracht: de galfistel zou geinfecteerd zijn, waardoor in de galwegen door bacterieele werking urobiline wordt gevormd. FISCHLER tracht deze bezwaren te weerleggen; ik zal deze verdediging hier niet weergeven, omdat ik tegen FISCHLER's proeven een veel grooter bezwaar heb. Hij heeft n.l. verzuimd om na te gaan of zijn proefdieren ook maag-darmbloedingen hadden, iets wat in ieder geval na phosphorvergiftiging of na het inspuiten van gedestilleerd water niet onmogelijk is. Het galkleurstofrijke bloed zou dan gemakkelijk de bron voor de urobiline (urobilinogeen)-vorming geweest kunnen zijn (zie mijn proeven: hoofdstuk II). Hoewel nu deze proef van FISCHLER het eenigste rechtstreeksche bewijs voor de mogelijkheid eener urobilinevorming in de lever is, wil FISCHLER zelf deze proef niet gebruiken als bewijs voor de hepatogene herkomst der urobiline bij leverziekten. Integendeel, hij is overtuigd „dass wir nach bisherigen klinischen Erfahrungen mit einer ausschliesslich enterogenen Entstehung des Urobilins und seiner Vorstufe zu rechnen haben".

Ook voor de hepatogene theorie is dus geen enkel direct bewijs te geven. Een onmiddellijk bewijs van haar ongegrondheid is natuurlijk ook moeilijk. Hierboven werd echter reeds uiteengezet, dat bij aanvaarding der hepatogene theorie deze toch alleen zou kunnen gelden voor leverziekten (met uitsluiting van de gevallen van icterus: proef van FR. MÜLLER) en voor ziekten, die met haemolyse gepaard gaan. Intusschen beschreef HILDEBRANDT [1]) een ziektegeval van een vrouw met sterken icterus en haematomen. De ductus choledochus was klaarblijkelijk afgesloten; tijdens de resorbtie der haematomen trad geen urobilinurie op. Zou de urobilinurie bij haemolyse van hepatogenen oorsprong zijn, dan had men haar verschijnen hier moeten verwachten. Wij zullen straks zien, dat alle gevallen van urobilinurie met behulp der enterogene theorie verklaard kunnen worden; er is dus geen reden om de hepatogene

---

[1]) HILDEBRANDT D. med. Woch. **34**, 489 (1908).

theorie, die op een veronderstelling berust waarvoor geen bewijs gebracht is, aan te nemen.

Met betrekking tot *de enterogene theorie* is één vraag van groot belang n.l. deze: Is de hoeveelheid urobilinogeen, die uit het darmkanaal geresorbeerd wordt, toereikend om zelfs de gevallen van sterke urobilinurie te verklaren? Deze vraag is nooit gesteld, vermoedelijk omdat men geen kans zag ze te beantwoorden. Want uit enkele mededeelingen in de literatuur is toch wel op te maken, dat dit punt meer dan eens in overweging is genomen. Zoo heeft men gezegd, dat het geresorbeerde urobilinogeen door de lever wordt veranderd, volgens sommigen wordt het in bilirubine omgezet. Wat aan deze verandering ontsnapt komt in urine en gal. Maar een rechtstreeksch bewijs voor het verdwijnen van urobilinogeen in de lever bezitten wij niet. Klaarblijkelijk zijn bovengenoemde veronderstellingen gemaakt, omdat men meende, dat de hoeveelheid geresorbeerd urobilinogeen, die men in de gal vindt, niet voldoende kon zijn om bij urobilinurie de sterke afscheiding in urine te verklaren. HILDEBRANDT staat op het standpunt, dat in de lever urobilinogeen niet wordt veranderd, althans dat voor deze verandering geen bewijzen bestaan. Het is niet mogelijk om na te gaan hoeveel urobilinogeen werkelijk wordt geresorbeerd, maar het is mij wel gelukt het bewijs te leveren, dat de hoeveelheid, die geresorbeerd wordt ruim voldoende is om de afscheiding bij urobilinurie te kunnen verklaren. Ik heb daartoe de fistelgal van patienten onderzocht. Een goede quantitatieve urobilinogeenbepaling is naar mijn meening niet mogelijk, maar aan die moeilijkheid kon ik ontkomen door na te gaan hoeveel fistelgal ik aan normale urine moest toevoegen, om sterke „urobilinurie" te verkrijgen. Natuurlijk werd hiervoor alleen gal gebruikt afkomstig van incomplete galfistels (waarbij dus ook nog gal in den darm kwam). Ik wil een zeer sprekend voorbeeld aanhalen.

Bij een koortsvrije patiente wordt de ductus hepaticus gedraineerd: een deel van de gal vloeit naar buiten, een ander

deel komt in den darm. Haar faeces zijn zeer licht gekleurd of stopverfachtig, zij bevatten echter steeds nog groote hoeveelheden urobilinogeen. De stopverfkleur der faeces kan niet aan een pancreasaandoening toegeschreven worden, want zij hadden deze kleur niet voor de operatie, terwijl later de normale kleur steeds weer terugkwam, naarmate minder gal door de fistel naar buiten vloeide. De operatie geschiedde 2 Oct.; pat. was toen juist hersteld van een icterus-aanval: de urine, die op 30 Sept. galkleurstofvrij was, maar nog duidelijk vermeerderd urobilinogeen bevatte, had voor de operatie een normaal urobilinogeengehalte. De uit de fistel gevloeide gal werd dagelijks onderzocht; zij bevatte zeer veel urobilinogeen, echter nam de hoeveelheid, hoewel zij zeer groot bleef, toch na eenige dagen af: de gal van 7 Oct. vertoonde duidelijk minder urobilinogeen dan die van de eerste dagen. Dit is ook begrijpelijk, want er kwam minder gal in het darmkanaal dan op de aan de operatie voorafgaande dagen (faeces van 5 Oct. grijsbruin, van 7 Oct. stopverfkleurig). Gal van 7 Oct. werd in wisselende hoeveelheden gemengd met normale urine, waarin de fluorescentie bij de uitvoering der reactie van SCHLESINGER nauwelijks zichtbaar was. Bij de verhouding 90 urine: 10 gal kreeg men een mengsel, waarin (na verwijdering der galkleurstoffen) de reactie van SCHLESINGER sterk positief was, zóó als men alleen in gevallen van sterke urobilinurie ziet. De hoeveelheid urobilinigeen, die dus voorkomt in een volume gal, overeenkomende met $^1/_{10}$ van de urinehoeveelheid, is, opgenomen in de urine, voldoende om een sterke urobilinurie te veroorzaken. Nemen wij aan, dat al het urobilinogeen, dat onder de normale omstandigheden geresorbeerd wordt, weer in de gal verschijnt en schatten wij gemiddeld de urinesecretie op 1500, de galsecretie op 1000 per etmaal, dan kommen wij tot de slotsom, dat slechts $^{150}/_{1000}$ of $^3/_{20}$ van al het geresorbeerde urobilinogeen in de urine behoeft te komen om sterke urobilinurie te veroorzaken. Nu heeft deze proef slechts betrekking op gal, waarvan

het urobilinogeengehalte veel lager is dan onder normale omstandigheden. Bovendien had de patiente de eerste dagen na de operatie urobilinurie (iets, dat ik meermalen bij drainage der galwegen heb gezien; klaarblijkelijk het gevolg van een lichte belemmering in de afvloeiing der gal), zoodat in werkelijkheid de hoeveelheid geresorbeerd urobilinogeen grooter was dan uit het onderzoek der gal kon blijken. Wij komen dus tot de gevolgtrekking:

1e. Reeds een zeer klein deel van het uit den darm geresorbeerde urobilinogeen is toereikend om bij afscheiding langs de nier sterk urobilinurie te veroorzaken.

2e. Er is geen grond om aan te nemen, dat geresorbeerd urobilinogeen in de lever in een of meer andere producten wordt omgezet.

Nu kan ook de vroeger gegeven voorstelling (zie hoofdstuk I) omtrent de lotgevallen van het urobilinogeen onder normale omstandigheden vereenvoudigd worden. Zij luidt nu: in den darm wordt uit galkleurstof urobilinogeen gevormd. Een gedeelte hiervan wordt geresorbeerd en met het bloed van het poortaderstelsel naar de lever gevoerd. Hier wordt het grootste gedeelte door de levercellen geresorbeerd en in de galwegen afgescheiden; de rest komt in de algemeene circulatie; zij wordt door de nieren verwijderd.

Wij kunnen het ook zoo uitdrukken: voor de verwijdering van het urobilinogeen uit het bloed, vervult de lever dezelfde rol als de nier vervult ten opzichte van de verwijdering van stikstofhoudende stoffen; de gal is ten deele een excreet van de lever.

Wij zullen nu nog eens opnieuw nagaan of alle gevallen van urobilinurie met den enterogenen oorsprong van urobilinogeen in overeenstemming gebracht kunnen worden

A. Onschuldige urobilinurieën.

1. *Orthostatische urobilinurie.*

Deze vorm geeft voor de verklaring wel de grootste moeilijkheden. De orthostatische urobilinurie komt voor bij volkomen gezonde personen; of zij zich langzaam ontwikkelt of reeds van de jeugd af (d. w. z. van het oogenblik af, dat zich urobilinogeen begint te vormen) aanwezig is, is niet bekend. Waarschijnlijk zal ze, gezien het familiaire karakter van het verschijnsel, aangeboren zijn. Er bestaat geen enkele reden om bij genoemde personen een ziekte van de lever aan te nemen: deze ziekte zou dan bovendien alleen in liggende houding aanwezig zijn. De veronderstelling, die mij voorloopig het meest waarschijnlijk voorkomt, is deze: Bij personen met orthostatische urobilinurie vloeit een deel van het veneuze bloed, dat van de darmen afkomstig is, niet door de lever, doch komt direct in de algemeene circulatie. Van dezen weg wordt alleen in staande houding gebruik gemaakt. Het spreekt wel vanzelf, dat wanneer een deel van het veneuze darmbloed de lever niet passeert veel meer urobilinogeen in de algemeene bloedstroom komt, zoodat urobilinurie ontstaat. Als bewijs hiervoor zou men bovendien de proeven van FISCHLER kunnen aanhalen, die bij honden urobilinurie kon aantoonen, wanneer een fistel van ECK bij deze dieren was aangelegd. De veronderstelling, dat van den anderen weg alleen in staande houding gebruik wordt gemaakt, is zeker toegelaten, omdat wij weten, dat in het algemeen de weg, dien het veneuze bloed inslaat, afhankelijk kan zijn van tal van mechanische omstandigheden. Maar welken weg volgt dan het veneuze darmbloed? Er bestaan wegen, buiten de lever om, die naar het schijnt, steeds aanwezig zijn. Het zijn de wegen, die het veneuze bloed zich baant, bij de lijders aan LAENNEC's cirrhose. Onder normale omstandigheden vloeit door deze dunne aderen slechts

zeer weinig bloed; misschien dat bij de orthostatische urobilinurie in staande houding van een der wegen in niet onbelangrijke mate gebruik wordt gemaakt. Een tweede mogelijkheid, waarop ik reeds vroeger wees, is het open blijven van den ductus Arantii; men zou daaraan ook weer de veronderstelling moeten vastknoopen, dat alleen in staande houding een deel van het bloed van dezen weg gebruik maakt. Het familiair karakter van het verschijnsel doet m.i. veel meer denken aan een typische afwijking in anatomischen bouw, dan aan een toevallige verwijding van een der bestaande collateralen tusschen de poortader en het overige deel van het aderstelsel.

Ten slotte heb ik mij nog afgevraagd of het mogelijk zou zijn door een of andere proef het bestaan van een directe verbinding tusschen poortader en het overige aderstelsel aan te toonen. Men denkt hier onwillekeurig aan de verschillende scheikundige methoden voor de bepaling van de functie van de lever, maar over de waarde van deze methoden (en ook over de grenswaarden der uitkomsten bij normale personen en leverzieken) loopen de meeningen zoozeer uiteen, dat zulke proeven hier geen licht kunnen brengen. Wel heb ik bij een enkel geval van sterke orthostatische urobilinurie de oppervlaktespanning der urine bepaald: deze bewoog zich binnen normale grenzen; een afscheiding van galzure zouten geschiedt dus niet.

2. *Urobilinurie bij suikerziekte.*

In hoofdstuk V heb ik reeds aangegeven waarom ik deze urobilinurie beschouw als een bijzondere vorm van de

3. *Hongerurobilinurie.*

Gaan wij eerst na welke gegevens misschien bij de verklaring van het verschijnsel dienst kunnen doen. Wij krijgen dan:

1e. De hongerurobilinurie houdt verband met glycogeenarmoede (zie hoofdstuk V.).

2e. De faeces bevatten ook tijdens de hongerperiode urobilinogeen [1]).

3e. De afscheiding van gal in den darm is tijdens dit hongeren verminderd.

4e. Bij hongeren is de galblaas sterk gevuld [1]).

Het onder 2 genoemde maakt het duidelijk, dat ook tijdens het hongeren urobilinogeen door het poortaderbloed opgenomen en naar de lever gevoerd kan worden. Punt 3 en 4 brengen eenig licht. Men dient goed uit elkaar te houden: secretie van gal door de lever, en afscheiding van gal in den darm. Klaarblijkelijk gaat nu bij hongertoestanden de productie van gal sneller dan de afscheiding: de sterk gevulde en gespannen galblaas duidt in die richting. Maar dit wil tevens zeggen, dat de voorwaarden voor een, zij het dan zeer geringe, galstuwing aanwezig kunnen zijn. Een uiterst geringe galstuwing kan echter reeds (hoofdstuk VI) urobilinurie geven. Daardoor is de verklaring der hongerurobilinurie gedeeltelijk teruggebracht tot de verklaring der urobilinurie bij galstuwing (zie hieronder). Welke rol de glycogeenarme levercel hierbij speelt, moet ik in het midden laten. Slechts op twee mogelijkheden wil ik wijzen. De eene is een zuiver mechanische. De normale lever bevat in den regel veel glycogeen; verdwijnt dit grootendeels dan kan dit niet zonder invloed zijn op het volume der lever en dus vermoedelijk ook op dat der bloed- en galcapillairen. Mogelijk kunnen deze veranderde verhoudingen de geringe galstuwing bevorderen. Een tweede mogelijkheid is deze: de levercellen nemen uit het bloed urobilinogeen op en scheiden dit in de galcapillairen af. Hoe is de functie dezer levercellen bij glycogeenarmoede? Wij weten, dat onder zulke omstandigheden de vetontleding blijkens de vorming van acetonlichamen niet vol-

---

[1]) C. VON NOORDEN, Handb. der Path. des Stoffwechels Bd. I blz. 505. Berlin 1906.

ledig geschiedt m. a. w. de levercellen schieten in haar functie te kort. Er is nog een andere proef, die bewijst, dat onder bepaalde met hongeren overeenkomende omstandigheden, de levercellen niet als volwaardig beschouwd mogen worden. ROSENFELD [1]) toonde nl. aan, dat bij toediening van phloridzine leververvetting optreedt; worden echter koolhydraten en eiwit in voldoende mate toegediend, dan komt de leververvetting niet tot stand. Vatten wij alles nog eens samen dan kunnen wij zeggen: bij hongeren bestaat neiging tot galstuwing en dus tot urobilinurie; er is een sterk vermoeden, dat deze neiging tot urobilinurie werkelijk tot urobilinurie leidt: *a.* door ruimteverandering; *b.* door een verminderde absorbeerende of secreteerende functie der levercellen; *c.* door beide genoemde omstandigheden.

4. *Digestie-urobilinurie.*

Zij bestaat zooals mijn waarnemingen aantoonden bij normale levenswijze niet. Echter krijgen sommige personen na het gebruik van eieren, en enkele personen (doch dan in mindere mate) na het gebruik van visch met olie urobilinurie.

Ik heb niet nagegaan of nog andere spijzen tot urobilinurie aanleiding geven: de gewone voeding doet het, zooals reeds is opgemerkt, niet. Nu geven vooral eieren of liever de eierdooiers in sterke mate aanleiding tot galafscheiding naar den darm. Dit blijkt uit proeven bij honden met een galfistel op PAWLOW's laboratorium genomen [2]), waaraan ik de volgende gegevens ontleen:

[1]) FISCHLER l. c.

[2]) BABKIN. Die äussere Sekretion der Verdausungsdrüsen blz. 345. Berlin 1914.

Spijzen.	Galafscheiding in cc.	Begin der afscheiding (in min.)	Duur der afscheiding (in uren.)	Afscheiding per uur.
200 cc. peptonoplossing 5%	2.5	19	1½	2
200 gram fibrine vooraf door natuurlijk maagsap verteerd	6.2	77	1½	5
100 gram eiwit, vooraf door natuurlijk maagsap verteerd	4.8	56	1	4.8
50 gram olijfolie	49.2	40	8	6.2
50 gram boter	31.4	83	6	5.2
300 gram room		4	7½	9.3
50 gram eierdooier	83.9	25	7¼	11.6

Men ziet hieruit welke krachtige galdrijvende werking een eierdooier bezit.

Hoe nu hier de urobilinurie te verklaren? De hierboven aangehaalde proeven wijzen op een zeer sterke afscheiding en dus ook op een sterke secretie van gal tengevolge van het gebruik van eierdooier. Komt er nu eenige wanverhouding tusschen galafscheiding en galsecretie dan bestaat er kans, dat galstuwing en dus urobilinurie ontstaat. Vermoedelijk staan wij hier juist voor een grensgeval: nu eens zal de galstuwing juist zoodanig zijn, dat urobilinurie is waar te nemen, dan weder zullen galsecretie en galafscheiding juist met elkaar in evenwicht zijn.

Bij de reeds vroeger vermelde diëetproeven (eiwit-koolhydraten diëet) werd 's avonds bij F urobilinurie waargenomen; een aanduiding in deze richting werd ook bij de proefpersonen C, B. en K (koolhydraten-vetdiëet) gevonden. Het diëet van F bevatte een zeer groote hoeveelheid koolhydraten, die in korten tijd genuttigd zijn. Deze koolhydraten moeten ergens blijven; men weet, dat zij aanvankelijk in de lever vastgelegd worden. Deze werd dus als het ware

met glycogeen volgepropt. Ook hier zouden nu weer mechanische verhoudingen een rol kunnen spelen; het is ook mogelijk, dat de overlading met glycogeen niet gunstig is voor de normale functie der levercellen. In ieder geval gaat ook deze digestie-urobilinurie met leververandering gepaard.

Urobilinurie bij ziekten.

De urobilinurie bij verschillende ziekten is in het algemeen veel gemakkelijker te verklaren dan de hierboven behandelde onschuldige vormen van urobilinurie. Men kan de bij zieken waargenomen urobilinurie zoo goed als steeds terugbrengen tot een diffuse leverziekte, tot galstuwing of tot haemolyse. Toch zijn er onder mijn materiaal enkele gevallen van urobilinurie, die ik niet tot een der bovenstaande groepen kan rekenen. Ditzelfde geldt voor enkele in de literatuur beschreven gevallen. Maar mijn kennis van de onschuldige urobilinurie dateert van den laatsten tijd: de niet verklaarbare waarnemingen zijn misschien als gevallen van een onschuldige urobilinurie te beschouwen.

Urobilinurie bij diffuse leverziekten.

De verklaring der urobilinurie moet hier misschien niet alleen gezocht worden in een vermindering van de absorbeerende en secerneerende functie der zieke levercellen, maar ook in een vermindering van het absorbeerend en secerneerend oppervlak. Dit geldt vooral voor die gevallen, waarbij bindweefselwoekering en atrophie van het celweefsel bestaat. Wanneer bij een diffuse leverziekte door poortaderstuwing collateralen zijn gevormd dan kan langs de nieuw gebaande bloedwegen een niet onbelangrijke hoeveelheid urobilinogeen aan de lever ontsnappen. Zoo kunnen verschillende oorzaken tot de urobilinurie samenwerken. Misschien is er nog één, nl. de vermeerderde galkleurstofvorming, die bij sommige leverziekten is waargenomen.

Urobilinurie bij icterus. Het is niet noodzakelijk om hier een ziekzijn der levercellen aan te nemen. Volgens de tegen-

woordige opvatting toch is iedere icterus als een stuwingsicterus te beschouwen. Men kan zich nu zeer goed voorstellen, dat waar galstuwing bestaat de afscheiding van urobilinogeen belemmerd wordt. Een anoloog verschijnsel nemen wij bij de nier waar. Bij een hydronephrose wordt de in het nierbekken achter gebleven urine volstrekt niet steeds rijker aan stikstofhoudende stoffen: de secretie van deze producten houdt in de afgesloten nier nagenoeg op. Het komt wel niet tot grootere concentratie dezer producten in het bloed doch dit komt alleen, omdat de tweede nier, zoolang deze sufficient is, de producten verwijdert. Bij galstuwing in de lever verrichten de nieren feitelijk het werk, dat de lever heeft nagelaten; zij verwijderen het urobilinogeen uit het bloed. Ter verklaring der urobilinurie bij icterus behoeven wij dus niet een ziek zijn der levercellen aan te nemen; het aannemen eener galstuwing is op zichzelf voldoende om te begrijpen, dat de secretie van urobilinogeen naar de galwegen vermindert.

Urobilinurie bij haemolytische processen.

Het is bekend, dat wanneer veel bloed te gronde gaat ten slotte icterus kan optreden. Aan icterus gaat urobilinurie vooraf: zij is als het eerste stadium van icterus op te vatten. Hieruit volgt dus, dat ook de urobilinurie bij aandoeningen, waarbij veel bloed te gronde gaat op dezelfde wijze verklaard kan worden als de urobilinurie bij icterus. De vermeerderde galkleurstofvorming, die aanleiding geeft tot het ontstaan van meer urobilinogeen, is een factor, die vermoedelijk deze urobilinurie nog bevordert. De hiergegeven verklaring wijkt af van die, welke in het eerste hoofdstuk is gegeven; zij heeft het voordeel eenvoudiger te zijn.

Urobilinurie bij infectieziekten.

Deze urobilinurie houdt geen verband met de temperatuurverhooging als zoodanig [1]). Het is echter bekend, dat bij vele infectieziekten een ziek zijn der levercellen voorkomt. De

[1]) HILDEBRANDT Ztschr. klin. Mediz. **59**, 351 (1906).

oorzaak van dit verschijnsel zal ik hier niet bespreken; de diffuse leveraandoening is op zichzelf een voldoende verklaring der urobilinurie. Maar bij verschillende infectieziekten kunnen nog andere factoren de urobilinurie bevorderen:

1e. Er kan in korten tijd veel bloed te gronde gaan.

2e. Bij sommige infectieziekten komt een verwikkeling met icterus voor; misschien bestaan er grensgevaleen, waarbij de icterus klinisch niet waarneembaar is, doch in de urobilinurie reeds wordt uitgedrukt.

3e. De patient kan sterk ondervoed zijn, waardoor tevens hongerurobilinurie optreedt.

Urobilinurie bij maligne tumoren met cachexie gepaard gaande. Dezen vorm, in de literatuur vermeld, heb ik nooit waargenomen. Wel vond ik bij mijn lijders aan carcinoom urobilinurie kort voor den dood, en ook wel eens in gevallen, waarbij later een levermetastase klinisch duidelijk waarneembaar werd, doch bij cachexie en niet geheel onvoldoende voeding kon ik geen urobilinurie waarnemen. Ik beschouw dan ook de urobilinurie bij lijders aan maligne tumoren met cachexie óf als de uitdrukking van een levermetastase óf als een hongerurobilinurie.

Urobilinurie bij levermetastase.

Urobilinurie is bij levermetastase geen regel; zij kan echter reeds voorkomen op een tijdstip, dat klinisch nog geen leververgrooting waarneembaar is. De verklaring zoek ik in een druk van het metastatisch gezwel op de galwegen, waardoor een locale galstuwing zou kunnen ontstaan.

Over de **klinische beteekenis der urobilinurie** kan ik na alles wat reeds gezegd is, kort zijn. De waardeering van het symptoom is door de ontdekking der verschillende vormen van onschuldige urobilinurie niet eenvoudiger geworden. Komt bij koortsige ziekten urobilinurie voor dan heeft men aan dit verschijnsel uit een diagnotisch oogpunt niet veel, omdat men nog niet weet welke koortsige ziekten

altijd met, en welke in den regel zonder urobilinurie verloopen. De croupeuze pneumonie schijnt tot de eerste groep te behooren. Vindt men bij een zieke zonder temperatuursverhooging urobilinurie dan dient men eerst de onschuldige vormen van urobilinurie uit te sluiten. Is dit geschied dan gaat men na, door het onderzoek van verschillende porties urine, of de urobilinurie permanent (althans gedurende eenigen tijd) of intermitteerend is. In het eerste geval komen in hoofdzaak in aanmerking diffuse leverziekten (levercirrhose van LAENNEC!), hetzij primair of secundair, (levermetastasen verloopen dikwijls zonder urobilinurie), haemolytische processen (sommige bloedziekten, verborgen inwendige bloedingen), lichte chronische galstuwing. Blijkt, dat de urobilinurie intermitteerend is, dan heeft men te denken aan intermitteerende galstuwing. Soms kan nadere bevestiging dezer gedachte verkregen worden door het onderzoek uit te strekken tot de bepaling van de oppervlaktespanning en het opsporen van galkleurstof in de verschillende porties. De intermitteerende galstuwing kan op haar beurt o. a. veroorzaakt worden door galsteenen, door ontstekingsprocessen om den ductus choledochus, door tumoren, door een pancreatitis, door adhaesies tusschen lever (grootere galwegen) en duodenum of maag.

De vraag of de *afwezigheid eener urobilinurie* van belang kan zijn is reeds in het eerste hoofdstuk besproken. Bij het optreden van sterke diarrhoea kan een bestaande urobilinurie verdwijnen, omdat minder urobilinogeen wordt gevormd en soms veel minder darminhoud wordt geresorbeerd. Intusschen moet men met het uitsluiten eener urobilinurie voorzichtig zijn. Meermalen kon ik een sterk urobilinogeengehalte in een donkere geconcentreerde urine alleen aantoonen door een wijziging der reactie; in de literatuur is omtrent het mislukken der urobilinereactie in dergelijke urines niets bekend. Het is dus mogelijk, dat het ontbreken van urobilinurie in enkele gevallen van LAENNEC's cirrhose

slechts schijn is geweest. Blijkt dit het geval, dan zou PEL, wien men de klinische waardeering der urobilinurie dankt, zijn uitspraak [1]): „ik aarzel de diagnose te stellen als deze urobilinurie ontbreekt," misschien nog positiever kunnen maken.

---

[1]) P. K. PEL. De ziekten der lever en galwegen en der poortader. Blz. 190. 2e. druk. Haarlem 1910.

STELLINGEN.

I.

De wetenschap, dat
a. verkregen eigenschappen niet erfelijk zijn;
b. tuberculose steeds een tijdens het leven verworven ziekte is;
sluit niet uit, dat bij de verbreiding en verspreiding van tuberculose erfelijkheidsfactoren een rol spelen.

II.

De pijn bij ulcus duodeni wordt veroorzaakt door pylorospasmus.

III.

Het z.g. strenge dieet doet in sommige gevallen van suikerziekte meer kwaad dan goed.

IV.

Tot de apparaten van een modern ingericht ziekenhuis behoort ook een dieetkeuken.

V.

Alle omstandigheden, die volgens de tegenwoordige opvatting het ontstaan van kanker bevorderen, hebben het chronisch trauma als gemeenschappelijken factor.

VI.

De aangeboren doofstomheid is een primaire aandoening van het inwendige oor.

VII.

Bij eclampsia gravidarum is een vergift aanwezig, dat roode bloedlichaampjes vernietigt en de bloedkleurstof in methaemoglobine verandert.

VIII.

Wanneer na den oorlog de toestanden weer normaal zijn, behoort van overheidswege een onderzoek ingesteld te worden omtrent de volksvoeding in Nederland.

IX.

De haarkleurstof van den mensch is uit hoogstens twee van elkander volkomen onafhankelijke eenheden samengesteld: het roode en het zwarte pigment.

X.

Personen bij wie een gastro-enterostomie is aangelegd, kunnen stoornissen krijgen, die als een gevolg van deze kunstbewerking zijn te beschouwen.

XI.

Ook in ons land komen gevallen van polyneuritis voor, die als de uiting van een avitaminose zijn op te vatten.

XII.

Een onvoorwaardelijke reflex kan haar ontstaan niet te danken hebben aan een voorwaardelijke reflex der voorouders.

XIII.

De reactie van Salkowski is niet geschikt om indol in een bacterie-kultuur op te sporen.

XIV.

Het zou wenschelijk zijn, dat de Staat op onbekrompen wijze gelden beschikbaar stelde om de mogelijkheid eener chemotherapie der tuberculose in studie te nemen.

XV.

De Staat, die — terecht—de uitoefening der geneeskunde niet vrijlaat, is, zoolang zij dit standpunt handhaaft, verplicht de gelegenheid open te stellen tot het volgen van voortgezet geneeskundig onderwijs.

XVI.

Beperking van den studietijd, noodig voor de opleiding tot arts, is mogelijk en gewenscht.

XVII.

Bij de verdere toeneming der specialiteiten is het gewenscht, dat iedere specialist de noodige therapeutische techniek, ook de operatieve, beheerscht.